UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 125

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ETAT IMMUNITAIRE AU COURS DU CANCER BRONCHIQUE PRIMITIF

A PROPOS DE 83 OBSERVATIONS

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1970

PAR

PIERRE ABOU

Membres du Jury

MM.	MIGUERES	*Président*
	DUCOS	
	DELAUDE	*Assesseurs*
	COMBES	
	ESCHAPASSE	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE « LA TYPO-LINO »
14, Rue Cujas, 14

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536510_0017

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ETAT IMMUNITAIRE AU COURS DU CANCER BRONCHIQUE PRIMITIF

A PROPOS DE 83 OBSERVATIONS

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 125

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ETAT IMMUNITAIRE AU COURS DU CANCER BRONCHIQUE PRIMITIF

A PROPOS DE 83 OBSERVATIONS

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1970

PAR

PIERRE ABOU

Membres du Jury

MM. MIGUERES	*Président*	
DUCOS		
DELAUDE	*Assesseurs*	
COMBES		
ESCHAPASSE	*Suppléant*	

TOULOUSE

IMPRIMERIE « LA TYPO-LINO »
14, Rue Cujas, 14

1 9 7 0

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LAZORTHES.
1er Assesseur		MONNIER.
2e Assesseur		BREUILLAUD.
Doyens honoraires		GORCE.
		CALVET.
		BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS.	BUGNARD.	CALMETTES.
TAPIE.	VINCENT.	THOMAS
DELAS.	MOREL.	DULUCQ
RISER.	BOUISSET.	LAGROT.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Cliniq. Médic. et Cardiolog.	MM.	MERIEL
Clinique Médicale Sud		GADRAT.
Clinique Chirurgicale		ESCAT Jean
Cliniq. Chirurgic. et Gynécol.		FABRE, Pierre.
Clinique Chirurgicale et du Cancer		GRIMOUD.
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique		PASQUIE.
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique		RIEUNAU.
Cliniq. de Chir. Cardio-Vasc.		ENJALBERT.
Cliniq. des Mal. cut. et syph.		BAZEX
Clin. des Mal. des Voies urin.		LHEZ.
Cliniq. des Mal. infectieuses.		N...
Clinique des Maladies Infantiles et Puériculture		SOREL.
Cliniq. Méd. de la Prem. Enf.		BARDIER.
Clinique de Neuro-chirurgie		LAZORTHES.
Cliniq. Neurolog. et Psychia-		GERAUD.
Clinique Obstétricale		PONTONNIER.
Clin. Odonto-Stomatologique.		CADENAT.
Clinique Ophtalmologique.		N.....
Clinique O. R. L. et Chirurgie Maxillo-Faciale		CALVET.
Clin. de Pneumo-Phtisiologie.		DELAUDE.
Clinique Rhumatologique		RUFFIE, René.
Accouch. et Obstét. sociale		JAHIER.
Anatomie		BASTIDE
Anatomie Appliquée		POULHES.
Anatomie Pathologique		FABRE, Jacques.
Anesthésie et réanimation		LARENG.
Bactériologie et Virologie.		ENJALBERT, Mme
Biophysique Médicale A		AUVERGNAT.
Biophysique Médicale B		BRU.
Chimie Biologique		VALDIGUIE, Paul.
Electro-Radiologique		MARQUES.
Embryologie Générale.		BROUSSY, Jean.
Hématologie		RUFFIE, Jacques.
Histologie		BIMES.
Hydrologique Thérap. et Clim.		DARNAUD.
Hygiène et Médecine Sociale.		MONNIER.
Médec. Lég. et Méd. du Trav.		PLANQUES.
Immunologie		DUCOS.
Pathologie Chirurgicale		DAMBRIN.
Path. Gén. et Méd. Expérim.		SENDRAIL.
Pathologie Médicale		RIBAUT.
Physiologie.		LAPORTE, Yves
Physiologie Appliquée et Pharmacologie		BAISSET.
Sémiologie et Clinique Médicale		LAPORTE, Jacques
Thérapeutique.		DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	MM.	BOUISSOU.
Biochimie Médicale		DOUSTE-BLAZY.
Histologie et Embryologie.		GUILHEM.
Maladies Infectieuses.		ARMENGAUD.
Oto-Rhino-Laryngologie.		CLAUX.
Pathologie Médicale		BOULARD.
Physiologie.		MONTASTRUC.
Physiologie.		BESSOU
Physique Médicale.		COMMANAY
Pneumo-Phtisiologie		MIGUERES.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	MM.	FABRE, Jean
Bactériologie, Parasitologie, Virologie		LARENG, Mme
Biochimie Médicale		VALDIGUIE, Pierre.
Chirurgie Générale		GEDEON.
		SARRAZIN.
Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire	MM.	ESCHAPASSE.
Electro-Radiologique		PONS.
Electro-radiologique		ROULLEAU.
Médecine générale et thérapeutique		BOLLINELLI
Ophtalmologie		DEODATI.
Pédiatrie		DALOUS.
Neuro-Chirurgie		ESPAGNO, Jacq
Médecine Générale et Thérapeutique		SUC.
Pédiatrie		REGNIER.
Chirurgie Générale		RIBET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie		ESTRADE.
Médecine générale et thérapeutique		BES.
Pathologie Expérimentale		GLEIZES.
Médecine Générale		ARLET, Jacques
Thér., Réan. méd., Rééduc. font. et Hydr.		SALVADOR M.
Radiologie		COMBES Pierre
Pneumo-Phtisiologie		ALBAREDE J.-L.
Pédiatrie génétique médicale.		ROCHICCIOLI F
Chirurgie générale.		ESCAT Jean
		COSTAGLIOLA
Orthop., Traum., Chir. Plast. et Reconstr.		UTHEZA Guy
Urologie		PONTONNIER F
Histol., Embryol., Cytogénét.		SOLEILHAVOUP
Biophysique		GUIRAUD Robe
Physiologie		PAGES Bernard
Parasitologie		LARROUY
Im. Hémat. Mal. du Sang.		BIERME Robert
Anatomie et organogénèse.		JUSKIEWENSKI

AGREGES

Médecine Générale	MM.	CALAZEL.
		RASCOL.
Chirurgie Générale		LE TALLEC.
		GAUBERT.
Dermatologie et Syphiligraphie.		DUPRE.
Hydrologie		DENARD.
Médecine Légale		GREZES-RUEFF.
Neurologie et Psychiatrie.		GAYRAL.
Obstétrique.		ESPAGNO, Guy.
Ophtalmologie		BEC.

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale.	MM.	SOUQUET.
Pathologie Chirurgicale		DIEULAFE.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	M. LABOUCARIE

SECTION PHARMACIE

Botanique et Cryptogamie.		N.....
Chimie Analytique.	MM.	PITET.
Chimie Analytique, Toxicologie et Hygiène Industrielle.		BOURBON.
Chimie Pharmaceutique		BLANC.
Microbiologie		BREUILLAUD.
Pharmacie Chimique et Pharmacodynamie		CAUJOLLE.
Pharmacie Galénique et Matière Médicale		STANISLAS.
Physiologie, Zoologie et Parasitologie Pharmaceutique		ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M.	COUTURIER.
Sciences Naturelles	Mme	CAUJOLLE.
Toxicologie	M.	BROUSSY, Georg

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie Organique	MM.	BERTRAND.
Zoologie		GAYREL.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	Mme	LASCOMBES.
Microbiologie		MICHEL George
Pharmacodynamie		CROS Jean.
Physiologie		DUMAS Jean-Clau
Pharmacie galénique		ROUFFIAC Robe
Chimie biologique		SOULA Georges
Toxicologie		MALBOSC Robe

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	M.	ROCHE.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MES PARENTS

Qu'ils voient en ce jour le résultat de nombreuses années de sacrifice.

En témoignage de mon admiration et de toute mon affection.

A MA FEMME

Elle fut d'un soutien constant durant toutes mes études.

En témoignage de mon profond amour.

A MES ENFANTS

En remerciement de la joie qu'ils m'apportent chaque jour.

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRERE

Qu'ils soient assurés de toute notre affection.

A LA MEMOIRE DE MA BELLE-MERE

A MON BEAU-PERE

En gage de notre reconnaissance et de notre attachement.

A TOUTE MA FAMILLE

ET A MA BELLE-SŒUR

Avec toute notre affection.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MIGUERES

Professeur de Pneumo-phtysiologie
Médecin des Hôpitaux

Il a bien voulu nous accepter dans son Service ; nous lui en serons toujours reconnaissant.

A ses côtés depuis plusieurs années, nous avons pu apprécier son autorité, sa rigueur scientifique, la précision de sa pensée et la valeur de son enseignement.

Nous sommes très sensible à l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre Thèse après nous en avoir confié le sujet.

Nous le prions de croire à notre profonde admiration et à notre sincère attachement.

A NOS MAITRES ET JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DUCOS

Professeur d'Immunologie à la Faculté de Médecine de Toulouse
Directeur-Adjoint du Centre Régional de Transfusion Sanguine
Chevalier de l'Ordre du Mérite National

Nous avons bénéficié de la qualité et de la clarté de son enseignement.

Tout au long de ce travail, il nous a reçu avec bienveillance dans son Service.

Nous le prions de croire à nos sentiments respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DELAUDE

Professeur de Clinique de Pneumo-Phtysiologie
Médecin des Hôpitaux

Il fut le premier à nous enseigner la pneumologie lors d'un stage dans son Service.

Puis, il nous a très aimablement accueilli parmi ses élèves du Certificat d'Etudes Spéciales de pneumo-phtysiologie.

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger notre travail.

MONSIEUR LE DOCTEUR P.-F. COMBES

Maître de Conférence Agrégé
Radiologiste des Hôpitaux

Vous avez bien voulu accepter de siéger à notre jury de thèse ; nous vous en remercions et nous vous prions de croire à notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ESCHAPASSE

Professeur de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
Chirurgien des Hôpitaux

Nous avons pu bénéficier de son enseignement à la Faculté, puis nous avons apprécié ses qualités lors des réunions organisées dans le cadre de la pneumologie.

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous juger et lui exprimons toute notre gratitude.

A NOS MAITRES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

AU DOCTEUR A. JOVER

Assistant des Hôpitaux

Chef de Clinique à la Faculté

Il nous a prodigué ses conseils tout au long de ce travail. Sa gentillesse, son intégrité, et ses qualités humaines sont pour nous tous un exemple.

Puisse-t-il croire à notre profonde reconnaissance.

AU DOCTEUR P. COLOMBIES

Chef de Travaux

Biologiste Assistant des Hôpitaux

Chef de Service au Centre Régional de Transfusion Sanguine, d'Hématologie et de Génétique

Il nous a toujours témoigné une grande gentillesse. Sa collaboration nous fut précieuse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A MADAME MOUNIE

Son aide nous fut indispensable et nous la remercions.

A TOUS MES AMIS

A TOUT LE PERSONNEL DES SALLES

CHARLES MOREL ET JACQUES ARNAUD

PLAN DE CETTE ETUDE

A. — QUELQUES DEFINITIONS.

I — Immunite
II — Hypersensibilite immediate
III — Hypersensibilite retardee
IV — Reaction immunitaire de greffe

B. — HYPOTHESES DE TRAVAIL

ETUDE DE LA RELATION « HOTE-TUMEUR »

1) Proprietes antigeniques de la cellule cancereuse

2) Reponses de l'hote
a) *Les anticorps humoraux*
b) *Les anticorps cellulaires*
c) *Les réactions du rejet d'homogreffe*

C. — LES MOYENS D'APPRECIATION DE L'IMMUNITE.

I — Exploration de l'immunite cellulaire
II — Exploration de l'immunite humorale
III — Etude de la reaction greffe contre hote

D. — REALISATION PRATIQUE DE CE TRAVAIL

I — Materiel d'etude
II — Etude de l'immunite de type cellulaire

1) Exploration de l'allergie tuberculinique
a) *Protocole*
b) *Résultats*
c) *Discussion et confrontation bibliographique*

2) Exploration de l'allergie microbienne et fongique

a) *Protocole*
b) *Résultats*
c) *Discussion et confrontation bibliographique*

3) Etude du test de transformation blastique des lymphocytes (T T B)

a) *Bref rappel historique*
b) *Technique*
c) *Matériel d'étude*
d) *Résultats analytiques et confrontation bibliographique :*
T.T.B. en présence de PHA
T.T.B. en présence de tuberculine

III — Etude de l'immunite de type humoral

1) *Exploration de l'allergie aux pneumallergenes*

a) *Protocole*
b) *Résultats*
c) *Discussion et confrontation bibliographique*

2) Etude de l'electrophorese sanguine et de l'analyse immunoelectrophoretique (A.I.E.)

a) *Etude du protéinogramme*
b) *Etude de l'immunoélectrophorèse*
c) *Discussion et confrontation bibliographique*

IV — Resultats synthetiques

E. — CONCLUSION

INTRODUCTION

Les premiers travaux, liant le CANCER et l'IMMUNITE, semblent remonter à la fin du siècle dernier. Mais ce n'est que depuis une quinzaine d'années que de nombreux auteurs, français et étrangers, se sont penchés avec plus d'attention sur ce problème.

Ce regain d'actualité n'est pas sans rapport avec les progrès récents acquis dans les disciplines biologiques qui ont fait entrer dans le domaine de la pratique médicale quotidienne, des techniques de laboratoire, telles l'électrophorèse, l'immuno-électrophorèse, l'immunofluorescence, ou encore, plus récemment, la culture de lymphocytes in vitro.

Ces nouvelles méthodes d'investigation ont eu pour but de donner une image plus nette, mais malheureusement encore imparfaite, du système immunitaire de l'être humain.

Dès lors, de nombreux auteurs ont essayé d'apprécier l'état immunitaire des cancéreux et nous-mêmes, sur la proposition du Professeur MIGUERES (Centre de Pneumologie de PURPAN, TOULOUSE), avons entrepris, dans son service, l'étude de l'état immunitaire et de son évolution chez les malades atteints de cancer bronchique primitif.

Notre étude, qui porte sur 83 patients, réunit une batterie de tests assez complète comprenant :

— les réactions cutanées à la tuberculine,

— les réactions cutanées à des allergènes microbiens,

— les réactions cutanées aux moisissures,

— les réactions cutanées aux pneumallergènes,

— l'étude du test de transformation blastique des lymphocytes (permise grâce à la collaboration du Professeur Ducos et du Docteur P. Colombies, du Centre de Transfusion Sanguine de Purpan, Toulouse, que nous remercions tout particulièrement),

— l'étude électrophorétique et immunoélectrophorétique du sang de nos malades.

Au cours de ce travail, nous nous proposons d'étudier « l'état immunitaire » chez des malades atteints de cancer bronchique primitif. Tout au long de cette étude, nous allons faire appel à des notions d'immunologie générale et d'allergologie, aussi, convient-il avant tout de préciser une certaine terminologie.

A. — QUELQUES DEFINITIONS

I. — IMMUNITE : Ethymologiquement, il s'agit d'un terme juridique qui désigne un état privilégié « d'exemption ». Puis ce terme a été utilisé en médecine, lorsqu'on voulait parler d'un sujet « insensible à une maladie infectieuse » (MERKLEN).

Actuellement, les réactions immunitaires englobent toutes les modifications spécifiques produites dans un organisme par l'introduction d'une substance qui lui est, en principe, étrangère.

La réaction de l'organisme à ce corps étranger peut se faire essentiellement de trois manières :

- réaction d'hypersensibilité dite « immédiate »
- réaction d'hypersensibilité dite « retardée »
- réaction immunitaire de greffe.

II. — HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE : Réaction allergique à manifestation explosive et réversible, due à la présence d'anticorps humoraux de type réaginique synthétisés par des plasmocytes, mais probablement aussi par des lymphocytes.

III. — HYPERSENSIBILITE RETARDEE : Réaction allergique à manifestation différée, due à la présence d'anticorps cellulaires synthétisés par les lymphocytes.

IV. — REACTION IMMUNITAIRE DE GREFFE : Il s'agit d'une réaction par laquelle l'organisme va rejeter une greffe ou un organe transplanté. Cette réaction immunologique tient de l'hypersensibilité retardée et de l'hypersensibilité immédiate (HOWARD and MICKIE, WISSLER et coll.).

B. — HYPOTHESES DE TRAVAIL

Nous allons voir, dans une rapide rétrospective, sur quelles bases théoriques et expérimentales reposent les rapports entre la « cellule cancéreuse » d'une part, et les « réactions immunitaires » d'autre part.

ETUDE DE LA RELATION « HOTE-TUMEUR » :

1. — Proprietes antigeniques de la cellule cancereuse.

Toute tumeur apparaissant dans un organisme, doit être considérée comme la greffe d'un tissu anormal dans cet organisme. Aujourd'hui, l'on sait que la cellule cancéreuse possède des caractères antigéniques différents de ceux de la cellule normale.

Waaler, en 1956, par des réactions de fixation du complément, et Nairn, en 1961, par l'étude des anticorps fluorescents, ont montré qu'il y avait une diminution des antigènes présents dans les cellules cancéreuses, de même qu'il y avait une diminution des antigènes de membrane.

De leur côté, N.-P. Cjajkowski et coll., ont montré que c'était au niveau de la membrane que se localisaient des antigènes « communs », spécifiques du cancer.

Par ailleurs, au cours de certains cancers, d'origine virale ou chimique, on a retrouvé des antigènes spécifiques qui n'existaient pas dans les cellules normales. Ces antigènes seraient spécifiques du virus dans le cas de cancers d'origine virale, et spécifique de la tumeur elle-même, dans le cas de cancers induits par des carcinogènes chimiques (Burtin P. et coll).

Or, d'après la théorie du « Self » — informations qui existent dans les cellules immuno-compétentes — chez un sujet sain, les cellules néoplasiques contenant de nombreux antigènes irréguliers, non répertoriés par la « cellule mémoire », seront impitoyablement éliminés par les mécanismes de défense de l'organisme, ce qui contribuera à sauvegarder l'homéostasie et à empêcher la multiplication des cellules néoplasiques.

Si, pour une raison quelconque, le sujet présente une déficience immunitaire, les cellules anormales se développent alors librement, le processus dès lors enclanché, l'organisme sera envahi de cellules néoplasiques. Donc, d'une part l'organisme doit être en état de reconnaître ces antigènes irréguliers, mais, d'autre part, il doit aussi être capable par la suite, de fabriquer en quantité et en qualité des anticorps correspondants. Or, ces deux processus n'auront lieu que dans la mesure où l'état immunitaire du sujet ne sera pas altéré.

2. — Reponses de l'hote.

Nous venons de parler de « cellules immuno-compétentes » ou « cellules mémoires ». Or, cette cellule est bien connue actuellement et très étudiée : il s'agit du lymphocyte. Le lymphocyte fut pendant longtemps relégué au second plan et Ranvier ne voyait en lui qu'une « cellule nourricière ». On sait aujourd'hui, avec B.-N. Halpern et coll. en France, avec Wackssmann et coll. aux Etats-Unis, et de nombreux autres auteurs, que le petit lymphocyte est « la pierre angulaire de tout l'édifice immunologique et qu'il s'identifie avec la personnalité immunitaire de l'individu » (B.-N. Halpern). On sait également que du lymphocyte dépendent les réactions d'hypersensibilité retardée, puisque Landsteiner et Chase ont bien montré expérimentalement que c'était par l'injection de lymphocytes d'un sujet présentant des manifestations allergiques de type retardé, que

l'on pouvait transmettre ces mêmes manifestations morbides à un sujet sain. C'est le cas dans l'allergie tuberculinique, dans l'allergie bactérienne et dans l'allergie aux moisissures.

D'autre part, par le biais de l'hypersensibilité retardée, le lymphocyte intervient également dans les réactions immunitaires de greffe. Ce dernier fait a été démontré chez les rares enfants qui présentaient une agénésie de leur tissu lymphoïde, et que l'on avait maintenus en vie assez longtemps pour constater, d'une part leur incapacité à élaborer des anticorps à l'égard des antigènes bactériens, d'autre part leur parfaite tolérance aux greffes de peau.

C'est à partir de ces éléments que certains auteurs ont essayé de prouver l'existence d'une baisse de l'immunité chez des malades atteints de cancer.

Pour cela, il leur fallait étudier chez ces malades :

- les réactions d'hypersensibilité retardée,
- leur aptitude à fabriquer des anticorps,
- leur réponse aux greffes,
- le comportement de leurs lymphocytes.

a) *Les anticorps humoraux :*

L'étude des anticorps humoraux chez les cancéreux n'avait pas suscité beaucoup d'enthousiasme chez les chercheurs. Fairley et coll. avaient cependant étudié ce problème au cours de la maladie de Hodgkin. Ils avaient remarqué que la réponse primaire à la toxine tétanique était diminuée chez ces malades, mais que la réponse secondaire était normale.

Un peu plus tard, Hughes L.-E. et Lytton d'une part, Soloway et coll. d'autre part, ont repris cette étude mais cette fois chez des cancéreux. Ils mirent en évidence une chute du taux des anticorps humoraux

d'autant plus marquée que le cancer paraissait plus avancé.

De même, l'étude des agglutinines, chez des sujets sensibilisés au protéus, entreprise par PARFENTJEV, a montré une nette diminution du taux d'agglutinines de protéus chez les cancéreux non traités. Cette même étude faite chez des malades en cours de traitement montre une certaine restauration de la réponse immunitaire.

En partant toujours de la même idée, d'autres auteurs (UHR et coll.) ont étudié la formation des anticorps humoraux à la suite d'une sensibilisation à l'anatoxine diphtérique. Ils aboutirent aux mêmes constatations que les auteurs précédents.

Il s'agissait là de méthodes indirectes, pour savoir si des sujets cancéreux étaient capables ou non de fabriquer des anticorps humoraux. GRAHAM et GRAHAM, NAIRN et coll., BURTIN et coll en France, sont allés plus loin en mettant en évidence, directement dans le sang des cancéreux, des anticorps circulants anti-tumeurs, spécifiques du cancer.

b) *Les anticorps cellulaires :*

Les anticorps cellulaires, fabriqués par les lymphocytes, sont à la base des manifestations d'hypersensibilité retardée.

De nombreux auteurs se sont attachés à l'étude de ce mode de réaction chez les cancéreux. Dans les pays européens, l'on s'est beaucoup servi de la réaction tuberculinique qui, avec la dermite de contact, fait figure de prototype parmi les réactions d'allergie retardée.

Il semble d'ailleurs que ce choix soit très satisfaisant pour l'esprit, si l'on considère que le pourcentage des sujets ayant passé la cinquantaine d'âge sans avoir viré leur cuti-réaction tuberculinique, est très faible en

l'état actuel, du moins dans la plupart des pays européens, dont la France.

Ainsi, à Paris et dans les grandes villes de France de 1926, selon une enquête menée par M. Renaud, 98 % des sujets avaient une cuti-réaction à la tuberculine positive.

Plus près de nous, en 1961, une étude faite dans la région lilloise montrait encore plus de 85 % de tests cutanés positifs, et si nous tenons compte du fait que la vaccination par le B C G est actuellement obligatoire pour tous les Français, ces chiffres ne devraient guère baisser. Donc, nous avons là, effectivement, un très bon critère de référence. D'ailleurs, c'est en se basant sur ce critère que de nombreux auteurs avaient déjà remarqué la grande fréquence des cuti-réactions tuberculiniques négatives au cours de la maladie de Hodgkin (Reed, Schier et coll., Kelly et coll.).

De leur côté, M. Renaud et A. Jousset notèrent, dès 1926, cette même tendance à l'anergie tuberculinique chez des malades atteints de tumeurs solides. Plus récemment, cette étude a été reprise par Hughes L.-E. et coll. en Angleterre, Israel L. et coll. en France, Ashikawak et coll. au Japon. Aux Etats-Unis, où l'index tuberculinique est sensiblement plus faible chez l'adulte, certains auteurs ont cherché à sensibiliser leurs malades à une substance qu'ils n'avaient jamais rencontrée.

Ainsi, L. Gross a-t-il sensibilisé ses malades au dinitrochlorobenzène, et il a noté une diminution significative du nombre de réponses positives chez les cancéreux par rapport à des témoins normaux.

c) *Les réactions du rejet d'homogreffe :*

Nous savons avec Howard et Mickie que le rejet d'une homogreffe est la conséquence de deux types de réactions immunologiques : réaction humorale et réaction de type cellulaire.

Le rôle du lymphocyte dans le rejet de greffe a particulièrement bien été démontré tant sur le plan expérimental (chez l'animal et chez l'homme), que sur le plan clinique :

— les enfants atteints de lymphocytophtisie essentielle ou aplasie lymphoplasmocytaire sont incapables de fabriquer des anticorps, mais surtout montrent une tolérance remarquable aux greffes de peau.

— Southam, Southam et Moore ont montré de leur côté que l'inoculation de cellules cancéreuses humaines à des cancéreux au stade terminal, avait donné douze fois sur quinze des nodules cancéreux, alors que des mêmes cellules inoculées à des sujets sains étaient constamment rejetées.

— une étude analogue entreprise par Brendt et coll. et reprise par Hughes et coll., montre que 25 % des cancéreux ont une réaction cutanée positive de type retardé avec des intradermo-réactions utilisant des extraits de leur propre tumeur.

— un autre argument expérimental en faveur du rôle joué par le lymphocyte dans le rejet d'homogreffe, est tiré d'une expérience pratiquée par Ross et coll. Ces auteurs montrent que des souris thymectomisées 24 heures après leur naissance, acceptent fort bien des greffes tumorales, mais ces mêmes greffons sont rejetés par le souriceau si on lui injecte les lymphocytes provenant d'une souris adulte normale.

— enfin, nous savons tous le rôle joué actuellement sur le plan thérapeutique par le sérum antilymphocytaire pour empêcher le rejet de greffe par l'hôte.

Ainsi, voyons-nous clairement, après ce bref rappel, que le lymphocyte est bien la « pierre angulaire » de l'édifice immunitaire.

Mais tout ce que nous avons rapporté ne donne qu'une image indirecte de cette importante cellule. Or, il se trouve qu'aujourd'hui, nous savons maintenir des

lymphocytes en vie en dehors de l'organisme. Cette culture de lymphocytes in vitro nous a permis de les étudier de façon plus précise et en particulier de voir comment, sous le microscope, ces cellules que l'on croyait incapables d'évoluer, pouvaient non seulement se transformer mais encore mieux, se diviser.

Ce sont là les phénomènes de la blastogénèse, et de nombreux auteurs tels que B.-N. Halpern, L. Israel, Ch. Sors, E.-M. Hersh, Silk Mark, E. Robinson, A. Passaleva, Perez Cuadrado eurent l'idée d'étudier in vitro le devenir de lymphocytes de cancéreux, et ce en présence d'un activateur non spécifique, la phytohémagglutinine, ou en présence d'un activateur spécifique, la tuberculine en particulier.

Enfin, L. Israel et coll. ont étudié, dans le sillage de E. Robinson et coll., les réactions cutanées après injections intradermiques de lymphocytes de cancéreux dans le but de mettre en évidence une éventuelle réaction d'histo-compatibilité. Mais les deux auteurs ne parvinrent pas aux mêmes conclusions à l'issue de cette étude : pour Robinson, la négativité des réactions cutanées serait due à une perte d'antigènes des lymphocytes des cancéreux, alors que pour L. Israel, il y aurait plutôt une altération des fonctions de compétence immunitaire des lymphocytes des cancéreux, incapables de provoquer la réaction greffe contre hôte dans le derme des receveurs normaux.

Tout ceci montre bien le rôle important que joue le lymphocyte dans l'immunité et justifie l'intérêt que nous avons porté à l'étude des potentialités réactionnelles de cette cellule, par des examens tels que les réactions allergiques de type retardé et le test de transformation blastique.

C. — LES MOYENS D'APPRECIATION DE L'IMMUNITE

Il serait bon en quelque sorte d'établir, à l'instar de l'American Cancer Society, une fiche immunologique pour tout sujet soupçonné de cancer, ou chez lequel une telle affection a été diagnostiquée.

Ce malade serait, dès lors, soumis à toute une série de tests cliniques ou d'examens de laboratoire ayant pour but de jauger l'état immunitaire.

Pour que cette étude soit complète elle devrait comporter trois groupes d'exploration :

I. — EXPLORATION DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

Elle peut être entreprise par le clinicien et par l'homme de laboratoire.

1. — Examens cliniques :

Ils sont essentiellement du ressort de l'allergiste qui pourra pratiquer des tests au lit du malade. Pour explorer ce type d'immunité, il convient d'apprécier les réactions cutanées à différents allergènes susceptibles d'entraîner une hypersensibilité retardée, telle la tuberculine, mais aussi les allergènes microbiens et fongiques.

2. — Examens de laboratoire :

Il s'agit là du test de transformation blastique des lymphocytes qui explore directement l'immunité cellulaire à sa source, et qui a l'avantage d'être tout à fait inoffensif pour le malade.

II. — EXPLORATION DE L'IMMUNITE HUMORALE

Là encore, cette étude peut être faite à l'aide de la clinique et du laboratoire.

1. — Les moyens cliniques :

Ces moyens sont représentés surtout par les techniques allergologiques. Nous avons déjà vu comment l'immunité humorale intervenait dans la relation hôte-tumeur, nous verrons ultérieurement pour quelles raisons il semblait légitime de tester les malades à l'aide d'allergènes de type immédiat tels que poussière de maison, plumes, poils d'animaux, graminées et pollens.

Certains auteurs ont choisi d'évaluer les taux d'agglutinines sériques après vaccination antitétanique ou antidiphtérique.

2. — Les moyens de laboratoire :

Les gammaglobulines étant le support des anticorps humoraux, il nous a semblé normal et logique d'étudier l'aptitude des malades à fabriquer ces gammaglobulines, aussi bien du point de vue quantitatif que qualitatif, et ce au moyen de l'électrophorèse sanguine et de l'immunoélectrophorèse.

III. — Etude de la reaction greffe contre hote

Cette étude a été entreprise en France par Israel et coll. Il s'agissait de voir, à l'aide d'intradermo-réactions de lymphocytes provenant de cancéreux, si ces lymphocytes étaient susceptibles de créer ou non une réaction d'histo-compatibilité du type greffe contre hôte.

D. — REALISATION PRATIQUE DE CE TRAVAIL

I. — MATERIEL D'ETUDE

Notre plate-forme d'étude comporte 83 dossiers. Ceux-ci concernent des malades atteints de cancer bronchique primitif avec ou sans métastases, et constituant le tout venant des malades hospitalisés dans un service de Pneumologie, de 1967 à 1969.

A titre liminaire, signalons que si notre recrutement est des plus homogènes sur le plan diagnostique, par contre, il est très hétérogène quant au stade évolutif de la maladie au moment de l'hospitalisation et, par conséquent, au moment de l'exploration immunologique.

Tous nos malades n'ont pu, comme cela eût été souhaitable, bénéficier d'un « bilan immunitaire » complet, tel que nous essayons de le réaliser depuis mars 1968. Par ailleurs, il nous a semblé intéressant de comparer l'état immunitaire de ces « primitifs » à des malades atteints de cancers secondaires pleuro-pulmonaires. Dans ce seul but, nous avons également réuni 29 observations de malades atteints de cancer pleuro-pulmonaire secondaire et qui ont subi, en partie ou totalement, le même « bilan immunitaire ».

Signalons en outre que nous avons essayé de suivre l'évolution de l'état immunitaire des cancers bronchiques primitifs soumis d'une part au génie évolutif propre de la maladie, d'autre part à certaines thérapeutiques d'action plus ou moins immuno-dépressive tels qu'antimitotiques, corticoïdes ou agents physiques.

La classification histologique de ces cancers de la sphère pulmonaire est la suivante :

1. — Cancers broncho-pulmonaires primitifs (83)

— type épidermoïde différencié 27
— type épidermoïde indifférencié 17
— type anaplasique à grandes cellules 7
— type anaplasique à petites cellules 7
— type anaplasique indéterminé 2
— autres types histologiques :

◆ épistome malin 2
◆ épithélioma papillaire 1
◆ adénocarcinome peu différencié 1

g) types histologiques non précisés 19

2. — Cancers pleuro-pulmonaires secondaires (29)

a) *cancers broncho-pulmonaires secondaires* (17)

— à point de départ laryngé 1
— à point de départ mammaire 2
— à point de départ digestif 2
— à point de départ testiculaire 2
— à point de départ thyroïdien 1
— à point de départ aponévrotique 1
— à point de départ ovarien 1
— satellite d'un leucosarcome 1
— d'origine indéterminée 6

b) *pleurésies métastatiques* (12)

— d'un cancer du sein 5
— d'un cancer ovarien 1
— d'un cancer digestif 1
— d'un réticulosarcome 2
— d'un sarcome rénal 1
— d'origine indéterminée 2

Les 83 malades atteints de cancer bronchique primitif se répartissent en 77 hommes et 6 femmes. Les âges extrêmes sont de 44 ans et 78 ans, la moyenne d'âge se situant à 62 ans.

Les 29 malades atteints de manifestations néoplasiques secondaires se répartissent en 11 hommes et 18 femmes. Les âges extrêmes étant de 32 ans et 89 ans, la moyenne d'âge se situant à 63 ans.

II. — ETUDE DE L'IMMUNITE DE TYPE CELLULAIRE

1. — Exploration de l'allergie tuberculinique.

a) *Protocole.*

L'allergie tuberculinique a été étudiée chez 81 malades porteurs d'un néoplasme primitif. Chacun de ces malades a été soumis, dès que le diagnostic de cancer était suspecté, et à fortiori avant l'institution de toute thérapeutique antimitotique, à une cuti-réaction tuberculinique. Lorsque cette cuti-réaction s'avérait être négative, cet examen était complété par des intradermo-réactions de Mantoux à 10 et à 50 unités, voire même, chez certains malades, par des B C G-tests.

Les cuti-réactions ont été effectuées à l'aide de la tuberculine de l'Institut Pasteur, les tests de Mantoux à l'aide de la tuberculine I.P. 48. La cuti-réaction était pratiquée au niveau de la face externe du deltoïde, les intradermo-réactions au niveau de la face externe des avant-bras.

Ont été considérées comme positives toutes les cuti-réactions qui, après 48 heures ou 72 heures, présentaient une papule indurée égale ou supérieure à 3 mm de diamètre, ainsi que les intradermo-réactions entraînant une papule d'au moins 6 mm pour les I.D.R. à 10 unités, et de 8 mm pour les I.D.R. à 50 unités.

Depuis le mois de mars 1968, cet examen a été réitéré à peu près tous les mois chez le même malade, afin de suivre l'évolution de l'allergie tuberculinique.

Ainsi, 81 malades ont été testés. 21 d'entre eux ne l'ont été qu'une seule fois, chez les 60 malades restants, l'évolution de l'allergie tuberculinique fut suivie par des tests réitérés.

Une étude comparative a porté sur 96 témoins non cancéreux présentant des affections diverses et dont l'état général était sensiblement le même que celui des cancéreux au moment du diagnostic de leur affection. Ces témoins ne présentaient aucun antécédent de tuberculose et leur moyenne d'âge était de 66 ans.

b) *Résultats.*

A. — *Résultats obtenus chez les témoins* (Tab. 1)

TABLEAU 1 :

Cuti-réactions tuberculiniques chez 96 témoins.

Cuti-réactions	Nombre de cas	Taux
Réponses positives..	72	75 %
Réponses négatives.	24	25 %
Total.....	96	

Ces sujets se répartissent en 20 femmes et 76 hommes ; les âges extrêmes sont de 42 ans et 88 ans, avec une moyenne d'âge de 66 ans, ce qui en fait un lot très comparable aux malades cancéreux étudiés (moy. : 62 ans).

Les résultats ont été les suivants :

— 24 témoins ont eu des cuti-réactions tuberculiniques négatives (25 %),

— 72 témoins ont eu des cuti-réactions positives (75 %).

B. — *Etude de la cuti-réaction au cours du cancer bronchique primitif :*

Au moment de leur hospitalisation, 81 malades atteints de cancer bronchique primitif ont subi les tests tuberculiniques (Tab. 2).

— 45 malades avaient des cuti-réactions positives (soit 55,5 %),
— 36 malades avaient des cuti-réactions négatives (soit 44,4 %).

TABLEAU 2 :

Etude de la cuti-réaction tuberculinique au cours de 81 cancers bronchiques primitifs au moment de leur hospitalisation.

Cuti-réactions positives.	45 malades	55,5 %
Cuti-réactions négatives. . . .	36 malades	44,4 %

Chez 60 de ces malades, nous avons pu suivre l'évolution de l'allergie tuberculinique. Les résultats rapportés ci-dessous concernent donc des sujets qui ont quitté le service en raison de leur amélioration clinique, ou des sujets qui sont décédés dans un laps de temps plus ou moins court (Tab. 3).

TABLEAU 3 :

Etude de la cuti-réaction tuberculinique chez 60 cancéreux bronchiques primitifs au moment de leur sortie.

Cuti-réactions positives.	22 malades	36,6 %
Cuti-réactions négatives. . . .	38 malades	63,3 %

Après avoir noté ces résultats d'ensemble que l'on pourrait qualifier de « statiques » ou « d'instantanés » et qui reflètent l'état de l'allergie tuberculinique à un moment donné de l'évolution de la maladie, nous avons étudié de quelle manière chaque malade pris isolément, voyait se modifier ses réactions cutanées. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 4 et nous montrent que :

— sur 36 malades à cuti-réaction positive à l'entrée dans le service, 17 soit 47,2 %, se sont négativés ; parmi ces derniers, 10 étaient porteurs de formes très évoluées (épithéliomas massifs, épanchements pleuraux, syndrome de compression médiastinale), ou étaient porteurs de métastases au moment de leur hospitalisation. Par ailleurs, dans ce lot important de malades négativés, nous relevons deux cancers anaplasiques à petites cellules.

— enfin, paradoxalement, l'on voit que 4 malades se sont positivés en cours d'hospitalisation. Or, l'étude de leur dossier montre que 2 d'entre eux ont subi une exérèse chirurgicale de leur tumeur et se sont positivés après cette exérèse. Un malade s'est repositivé sans que l'on puisse donner une explication valable de cette évolution. Enfin, la quatrième malade s'est repositivée alors qu'elle subissait une immuno-thérapie non spécifique à l'aide de B C G; cette malade est actuellement très bien, tant sur le plan clinique que radiologique, après 19 mois d'évolution.

TABLEAU 4 :

Evolution de la cuti-réaction chez 60 malades atteints de cancer bronchique primitif.

Cuti-réactions	Nombre de cas	Taux
Toujours négatives..	20	33,3 %
Toujours positives..	19	31,6 %
+ → —	17	23,3 %
— → + ...	4	6,6 %
Total	60	

c. — *Allergie tuberculinique et diffusion du cancer :*

Parmi les 83 malades atteints de cancer bronchique primitif, 51 n'avaient pas de métastases cliniquement ou radiologiquement décelables ; par contre, 29 malades présentaient des métastases plus ou moins étendues (osseuses, hépatiques, encéphaliques, cutanées ou ganglionnaires).

Si 80 malades furent testés au début de leur hospitalisation, l'allergie tuberculinique a pu être suivie sur plusieurs mois chez 39 malades sans métastase et chez 21 malades présentant des signes de diffusion.

Au début de l'hospitalisation ,les tests tuberculiniques ne semblaient pas montrer de différence très significative selon que les malades présentaient ou non des signes de diffusion. Tout au plus, voit-on sur le diagramme 1 que, parmi les 29 malades avec métastases, 15 avaient des tests tuberculiniques positifs, soit 51,7 %, alors que parmi les 51 malades sans métastases, 29 d'entre eux avaient des tests positifs, soit 56,9 %.

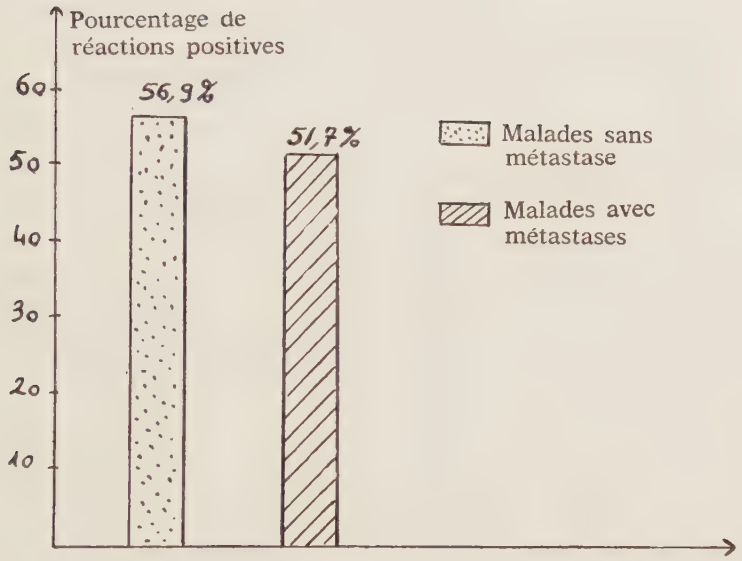


DIAGRAMME 1 :

Cuti-réactions tuberculiniques initiales chez 80 cancéreux.

Par contre, sur le diagramme 2, on voit qu'en fin d'évolution ou d'hospitalisation, la différence est un peu plus sensible, puisque 41,1 % des malades sans métastases restèrent positifs, alors que ce pourcentage tombe à 33,4 % chez les malades présentant des métastases.

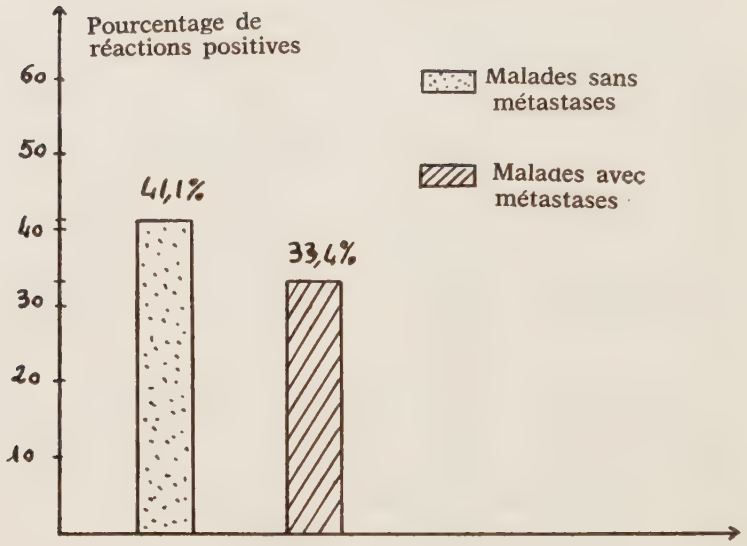


DIAGRAMME 2 :

Cuti-réactions tuberculiniques en fin d'hospitalisation chez 60 cancéreux.

Enfin, si l'on suit pour chaque malade l'évolution des tests tuberculiniques (Tab. 5), on remarque que sur 24 malades à cuti-réaction positive et n'ayant pas de métastases, 12 se négativent (50 %), alors que parmi 12 malades à cuti-réaction positive, ayant une métastase, 5 seulement se négativent (41,6 %).

Tableau 5 :

Evolution de la cuti-réaction
au cours des cancers bronchiques primitifs
avec et sans métastases.

Cuti-réactions	Malades sans métastases	Malades avec métastases
Toujours négatives	11 cas	9 cas
Toujours positives	12 cas	7 cas
— → +	4 cas	
+ → —	12 cas	5 cas
Total	39 cas	21 cas

D. — *Etude de la cuti-réaction au cours des cancers pleuro-pulmonaires secondaires :*

Nous avons vu précédemment les résultats des tests tuberculiniques obtenus chez des malades atteints de cancers bronchiques primitifs avec métastases. 29 malades atteints de cancer pleuro-pulmonaire secondaire ont pu être suivis sur le plan de l'allergie tuberculinique. Ces malades sont assimilables aux cancéreux bronchiques avec métastases, puisqu'ils présentent comme eux une diffusion de leur cancer. Or, on constate que l'anergie tuberculinique est nettement plus fréquente chez eux qu'au cours des cancers bronchiques métastasiants (Diag. 3), puisque 24 malades sur 29 ont une cuti-réaction négative (82,7 %).

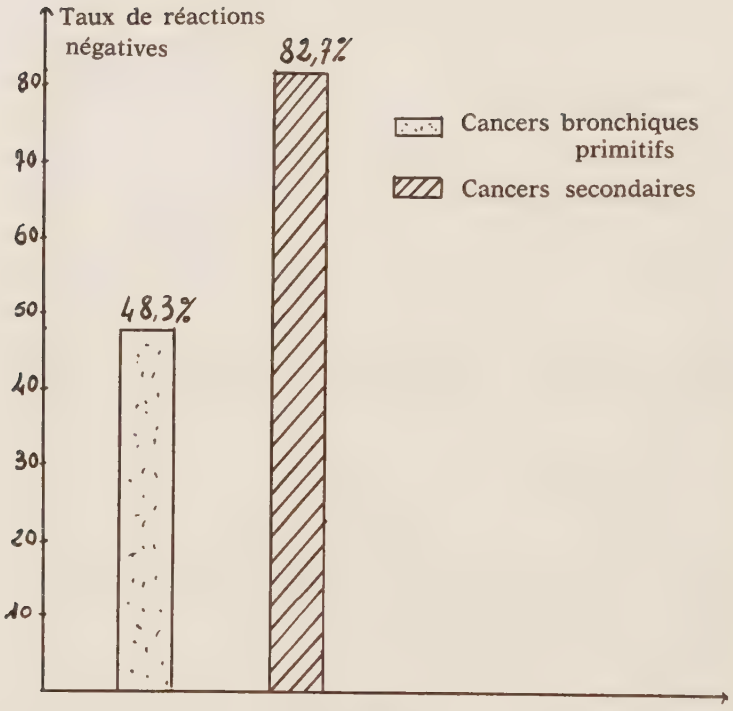


DIAGRAMME 3 :

Taux comparatifs de l'anergie tuberculinique au cours de 29 cancers pleuro-pulmonaires secondaires et de 29 cancers bronchiques primitifs avec métastases.

Sur le plan évolutif (Tab. 6), les résultats observés ne permettent de tirer aucune conclusion significative.

Tableau 6 :

Evolution de la cuti-réaction
au cours des cancers pleuro-pulmonaires secondaires.

Etat de la cuti-réaction	Cancer br. sec.	Pleurésies néo. sec.	Total
Toujours négatif.. ..	8	5	13
Toujours positif.. ..	1	1	2
+ → —	1	1	2
— → + ...	2	0	0

E. — *Relations entre l'état de l'allergie tuberculinique et le type histologique :*

Cette étude concerne les 83 malades atteints de cancer bronchique primitif. Les résultats du tableau 7, exprimés en pourcentage, donnent :

— sur 27 épithéliomas épidermoïdes différenciés. 33,3% de cuti-réactions négatives ;
— sur 17 épithéliomas épidermoïdes indifférenciés.. .. .. 47,1% de cuti-réactions négatives ;
— sur 7 anaplasiques à grandes cellules. .. .. .. 28,6% de cuti-réactions négatives ;
— sur 7 anaplasiques à petites cellules. .. .. .. 42,9% de cuti-réactions négatives ;
— sur 3 anaplasiques indéterminés. .. .. aucun négatif;
— sur 22 épithéliomas de type divers.. .. .. .. 68,2% de cuti-réactions négatives.

TABLEAU 7 :

Etudes des tests tuberculiniques
en fonction des formes histologiques chez 83 malades.

Cuti-réactions	Epid. diff.	Epid. indif.	Ana. à gd cel.	Ana. à pte c.	Ana. indét.	Autr. types
Cuti-réactions positives	18	9	5	4	3	7
Cuti-réactions négatives	9	8	2	3		15
Total.....	27	17	7	7	3	22

Par ailleurs, sur le plan évolutif (Tab. 8), on note que :

— sur 16 épidermoïdes différenciés positifs, 9 se sont négativés ;

— sur 3 anaplasiques à grandes cellules positifs, aucun d'eux ne s'est négativé;

TABLEAU 8 :

Tests tuberculiniques — Type histologique :
Etude évolutive chez 60 malades.

Cuti-réactions	Epid. diff.	Epid. indif.	Ana. à gd cel.	Ana. à pte c.	Ana. indét.	Autr. types
Toujours négatives	4	4	2	3		7
Toujours positives	7	4	3	3		3
+ → —	9	1			2	5
— → + ...	1	1				1
Total.....	21	10	5	6	2	16

— sur 3 anaplasiques à petites cellules positifs, aucun ne s'est négativé.
— sur 5 épidermoïdes indifférenciés positifs, un seul s'est négativé;

F. — *Etude des intradermo-réactions à la tuberculine à 10 et à 50 unités :*

D'une façon générale, la pratique de l'intradermo-réaction à la tuberculine était réservée aux malades ayant eu des cuti-réactions négatives à l'entrée dans le service ou en cours d'hospitalisation.

— 58 malades ont été testés par des intradermo-réactions à 10 unités (31 malades ont eu plusieurs tests).

Nous avons obtenu les résultats suivants :

* 50 malades ont eu des réactions négatives,

* 8 malades ont eu des réactions positives parmi lesquelles 4 se sont négativées.

— 54 malades ont eu des intradermo-réactions à 50 unités (tests réitérés dans 22 cas). Résultats :

* 45 malades à réactions négatives,

* 9 malades à réactions positives, mais 5 d'entre eux iront en se négativant.

Par ailleurs, la pratique de ces intradermo-réactions a permis de mettre en évidence des allergies tuberculiniques chez 14 cancéreux dont les cuti-réactions étaient négatives. Il s'agissait peut-être de malades chez qui les réactions immunitaires allaient en s'amenuisant.

G. — *Influence des interventions chirurgicales sur l'état des tests tuberculiniques :*

19 malades ont été opérés de leur cancer broncho-pulmonaire, 12 d'entre eux ont pu être testés avant et après intervention :

— 5 malades ont eu une cuti-réaction positive avant et après intervention :

* 2 malades sont actuellement en vie;
* 2 malades ont survécu 16 et 6 mois et se sont négativés dans les 15 jours qui ont précédé leur décès;
* enfin 1 malade est décédé 2 mois après l'intervention.

— 6 malades avaient une cuti-réaction négative avant l'intervention :

* 3 d'entre eux ont vu leur cuti-réaction se positiver après l'opération. Deux de ces malades sont en vie, le troisième a eu une survie de 25 mois;
* 3 autres malades sont restés négatifs après l'exérèse chirurgicale. Si deux malades sont décédés après 16 mois et 9 mois, le troisième est toujours en vie.

— Enfin, 1 malade avait avant l'exérèse une cuti-réaction positive qui s'est négativée après; ce malade est actuellement en vie.

H. — *Etude de la durée de survie après négativation de la cuti-réaction :*

Il semble intéressant d'étudier les délais de survie des malades après négativation de leurs tests tuberculiniques. Certains malades s'étant positivés en cours d'hospitalisation, cette étude a pu être menée à bien chez 20 malades :

— 3 malades sont toujours en vie;

— 1 malade a été opéré et a survécu 8 mois ;

— chez les 16 autres malades, tous décédés, la survie après négativation de la cuti-réaction s'est éche-

lonnée de 8 jours à 180 jours, avec une moyenne de survie de 68 jours.

Nous voyons donc que sur 20 malades suivis qui avaient une cuti-réaction positive à l'entrée dans le service et qui se sont négativés, 17 sont décédés après apparition d'une anergie tuberculinique.

D'autre part, 5 autres malades à cuti-réaction négative, ont été soumis à des intradermo-réactions à 10 et à 50 unités qui, elles, étaient positives. Or, ces intradermo-réactions se sont également négativées et la durée moyenne de survie chez ces malades a été de 72 jours.

Par ailleurs, l'on a étudié la survie calculée à partir du test initial fait à l'entrée, en fonction des réponses tuberculiniques. Pour éliminer un facteur d'erreur (rôle de l'exérèse chirurgicale en particulier) nous n'avons étudié que les cas soumis à une chimiothérapie antimitotique. Enfin, par souci d'homogénéité, nous n'avons considéré que les malades atteints de cancer bronchique primitif.

— la moyenne de survie a été de 9 mois pour les sujets à tests initialement positifs;

— elle a été de 5 mois pour les sujets initialement anergiques.

c) *Discussion et confrontation bibliographique :*

L'étude de l'allergie tuberculinique, depuis sa découverte en 1907 par Von Pirquet, a déjà fait couler beaucoup d'encre et donne lieu de nos jours encore à de nombreux travaux. Cela n'est point pour nous étonner quand on connaît sa signification immunologique.

Avant de tirer quelques conclusions, qui n'auront rien de définitif, il serait bon de rappeler dans un premier temps comment évolue l'allergie tuberculinique chez des sujets témoins, ni cancéreux, ni tuberculeux (Diag. 4).

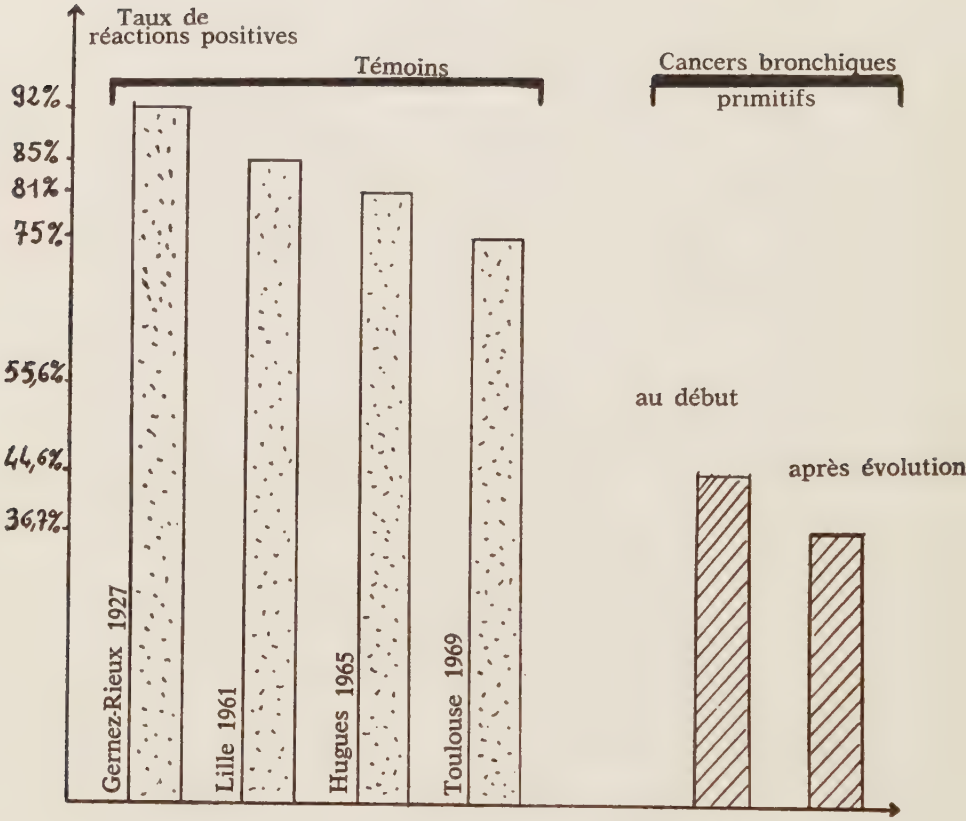


DIAGRAMME 4 :

Etude comparative de la cuti-réaction tuberculinique de différentes populations saines et de cancéreux bronchiques primitifs.

Gernez-Rieux avait déjà, en 1927, étudié les réactions cutanées à la tuberculine chez des citadins français âgés de 40 à 70 ans. Il notait alors que 92 % des français avaient une cuti-réaction tuberculinique positive.

Coury, de son côté, en 1961, citait des chiffres allant de 78 à 91 %.

A la même époque (1961), une étude entreprise dans la région lilloise et concernant toujours des sujets témoins adultes, montrait que dans le Nord de la France, 85 % des sujets étaient allergiques.

Des études analogues ont été menées à l'étranger :

— Hughues L.E. et coll., en Angleterre, trouvaient, en 1965, 81 % de témoins positifs.

— Scarabelli, en Italie (1967), enregistrait 78 % de sujets tuberculisés.

— Enfin, Ashikawack, au Japon, toujours en 1967, donnait des chiffres gravitant autour de 70 % de cuti-réactions positives.

Si tous ces chiffres sont à peu près comparables, il est cependant reconnu que, selon les lieux et les continents, l'index tuberculinique peut varier. C'est ainsi qu'aux Etats-Unis d'Amérique, la proportion de sujets ayant viré leur cuti-réaction est faible. Aussi, avons-nous considéré 96 témoins pris dans la région toulousaine. Le résultat est comparable à celui trouvé par les auteurs précédemment cités : sur 96 témoins testés entre 1968 et 1969 et dont la moyenne d'âge est de 66 ans, 75 % d'entre eux ont une cuti-réaction à la tuberculine positive.

a. — *Allergie tuberculinique et cancer bronchique :*

En ce qui concerne le Cancer, une première constatation remonte à l'année 1926, date à laquelle Renaud M. et Jousset A. remarquèrent la fréquence plus élevée de réactions anergiques chez les cancéreux que chez les

sujets normaux adultes. A cette époque, ces auteurs en attribuèrent la raison à l'état de cachexie et de dénutrition des malades testés.

— Logan J., en 1953, faisait les mêmes constatations.

— D'autres auteurs, tels Parker et coll., Logan et coll., Graham et Graham ne trouvèrent pas de modification des réactions cutanées positives aux stades initiaux des cancers et attribuèrent eux aussi la diminution progressive de l'allergie tuberculinique à la cachexie progressive plutôt qu'au néoplasme lui-même.

— Il fallut attendre Hughes L.-E. et coll., en 1966, et Israel L. et coll., en 1967, pour entrevoir de façon plus sérieuse et plus profonde, le rôle probable de la défaillance immunitaire chez les cancéreux, sans pouvoir dire toutefois si cette défaillance était la cause ou la conséquence de la tumeur.

Ces deux auteurs ont bien mis en évidence l'anergie tuberculinique. Ainsi, sur 122 malades, Hughes L.-E. trouve 48 % de sujets anergiques et insiste sur le fait que cette anergie est décelable à un stade précoce de la maladie, bien avant qu'une faiblesse générale de l'organisme ne s'installe.

De leur côté, Israel L. et coll. trouvent 52 % de cancéreux à intradermo-réaction à 3 unités de tuberculine négative.

Au cours de notre étude, nous avons trouvé 44,4 % de sujets à cuti-réaction négative en début d'hospitalisation, et 63,3 % en fin d'hospitalisation, chiffres comparables à ceux trouvés par les auteurs précédemment cités. On voit que les taux d'anergie varient du simple au double si l'on compare les témoins et les cancéreux, ce qui est hautement significatif et donc très en faveur d'une diminution de l'hypersensibilité retardée. La différence entre les malades et les témoins est statistiquement significative (test X_2) pour la tuberculine ($P < 0,001$).

L'on peut discuter de l'opportunité du choix de la tuberculine pour étudier la réaction d'hypersensibilité retardée chez les cancéreux. En fait, l'idéal eût été de créer une sensibilisation chez les malades à un allergène jamais rencontré, comme cela a été fait par L. Gross qui a sensibilisé ses malades au dinitrochlorobenzène et qui obtient :

— chez des jeunes en bonne santé : 96,7 % de réponses positives ;

— chez des sujets âgés en bonne santé : 62 % de réponses positives ;

— chez des cancéreux : aucune réponse positive.

Cependant, si l'on se réfère aux travaux précédemment cités concernant l'état de l'allergie cutanée à la tuberculine chez de nombreux groupes de témoins (cf. diag. 4), l'on voit que l'on peut accorder toute sa valeur au taux d'anergie constaté. Dès lors, on peut émettre l'hypothèse selon laquelle il y aurait une altération du système immunitaire de type cellulaire que confirme l'anergie tuberculinique qui fait figure de prototype parmi les réactions d'hypersensibilité retardée.

B. — *Rôle de la chimiothérapie anticancéreuse.*

Nous avons vu qu'à l'entrée dans le service et avant toute thérapeutique, 44,4 % de cancéreux bronchiques primitifs avaient une cuti-réaction négative (ce pourcentage étant de 82,7 % au cours des cancers pleuro-pulmonaires secondaires).

Par ailleurs, 47,2 % des malades dont nous avons pu suivre l'évolution de la cuti-réaction et qui étaient positifs à l'entrée, se sont négativés en cours d'évolution (cf. Tab. 4). La proportion de sujets anergiques passe donc, pendant l'évolution, de 44,4 % à 63,3 %, ce qui est un taux considérable.

Doit-on attribuer cet état à la chimiothérapie ? Cela n'est pas sûr, pour plusieurs raisons :

— Hersh et coll. ont montré que les antimétabolites chez l'homme n'affectaient pas l'hypersensibilité retardée établie antérieurement.

— Israel L., de son côté, ne retrouve aucune corrélation entre le résultat du test et la durée de la chimiothérapie.

— Nous verrons ultérieurement, en étudiant le test de transformation blastique des lymphocytes avec Saumon G. et coll., qu'en fait, si le risque immunodépresseur existe incontestablement, il apparaît beaucoup plus faible que certains ne l'avaient craint.

— Enfin, il est frappant de remarquer qu'avant toute thérapeutique la proportion de malades anergiques augmente avec le stade évolutif du cancer et plus particulièrement avec l'existence de métastases.

c. — *Corrélation entre les tests tuberculiniques et la forme histologique.*

Les résultats que nous avons obtenus (cf. Tabl. 7) montrent que dans notre lot de malades, les cancers les plus anergisants semblent être les épidermoïdes indifférenciés (52,9 % de négatifs), viennent ensuite les anaplasiques à petites cellules (42,9 % de négatifs).

Ces résultats ne correspondent pas à ceux obtenus par Israel L. et coll. qui rapportent 34 % de négatifs au cours des épidermoïdes, contre 61 % au cours des anaplasiques.

Par contre, sur le plan évolutif, ce sont les épidermoïdes différenciés qui sont les plus anergisants.

d. — *Corrélation entre les tests tuberculiniques et la diffusion du cancer.*

Notre étude montre qu'en cours d'évolution, les cancers bronchiques primitifs avec métastases sont un

peu plus anergisants (48,3 %) que les cancers bronchiques primitifs sans métastases (43,1 %). Les résultats obtenus sont plus parlant en fin d'évolution où l'on note 66,6 % d'anergies au cours des cancers bronchiques primitifs avec métastases et 58,9 % d'anergies dans le cas de cancers sans métastases. Cette tendance à l'anergie tuberculinique en fonction de la diffusion est plus frappante si l'on considère les résultats obtenus au cours des cancers pleuro-pulmonaires métastatiques : 82,7 % des cuti-réactions y sont négatives, ce qui traduirait bien la faillite des défenses immunitaires chez de tels malades.

Si ces contatations rejoignent celles de HUGHES L.-E. et coll., par contre, ISRAEL et coll. ne notent aucune différence selon qu'il y a ou non diffusion du cancer.

E. — *Action de l'exérèse chirurgicale sur l'état des réactions cutanées à la tuberculine.*

HUGHES L.-E. et coll., avaient déjà rapporté que deux de leurs malades, atteints de cancer bronchique, s'étaient spontanément repositivés après exérèse chirurgicale.

Depuis cette importante constatation, ISRAEL L. et coll. ont rapporté des faits semblables chez 15 de leurs malades opérés.

Dans notre série, sur 6 malades opérés, dont la cuti-réaction à la tuberculine était négative, 3 se sont repositivés après exérèse chirurgicale de leur tumeur.

Ainsi, pourrait-on comparer la baisse de l'immunité à un syndrome para-néoplasique, disparaissant avec l'ablation de la tumeur. D'ailleurs, au cours de travaux portant sur les tests de transformation blastique des lymphocytes, certains auteurs (SILK MARK et coll., Mac KARTY et coll.) émettent l'hypothèse selon laquelle il y aurait, dans le sérum des cancéreux, une substance capable d'inhiber la réponse immunitaire de ces malades. Toutefois, il ne s'agit-là que de constatations expérimen-

tales ou clinique qui n'ont rien d'absolu, puisqu'un de nos malades qui avait une cuti-réaction positive avant l'opération s'est négativé après l'ablation de sa tumeur et n'en est pas moins toujours en vie actuellement.

F. — *Corrélation entre tests tuberculiniques et pronostic.*

Nous allons nous remettre en mémoire quelques chiffres qui parlent d'eux-mêmes :

— 48,3 % à 82, 7 % des malades présentant des signes nets de diffusion de leur cancer ont une anergie tuberculinique.

— La durée moyenne de survie est de 9 mois pour les malades à tests initialement positifs, alors qu'elle est de 5 mois pour les sujets qui étaient anergiques au moment du diagnostic.

— Enfin, la durée moyenne de survie, chez 16 malades qui de positifs sont devenus négatifs, a été d'environ 2 mois à compter du moment où la cuti-réaction à la tuberculine s'est négativée.

Ces mêmes remarques avaient été faites par Israel L. et coll.

On peut dire que la négativation des tests tuberculiniques paraît être un élément de pronostic péjoratif qui, s'il n'est pas indiscutable, n'en a pas moins une valeur d'orientation importante à considérer. Il nous apparaît que la cuti-réaction tuberculinique, au demeurant très facile à pratiquer, devrait faire partie, de manière systématique, du bilan de tout cancéreux.

2. — Exploration de l'allergie microbienne et fongique.

Les allergistes ont bien démontré que l'allergie microbienne et l'allergie fongique avaient tous les caractères d'une sensibilité de type retardé. On a donc

pensé pouvoir explorer l'immunité cellulaire en testant ces deux types d'allergie. En fait, nous n'avons pas essayé de mettre en évidence une allergie cliniquement décelable chez nos malades, au contraire, nous avons pris soin d'éliminer tous les cancéreux susceptibles de présenter des manifestations atopiques quelles qu'elles fussent. Notre but a été de localiser, au niveau de la peau, des anticorps qui auraient pu s'y fixer et, par là même, d'être renseignés sur l'aptitude de nos malades à fabriquer des anticorps. Pour ce faire et n'ayant pas à tester des sujets allergiques, nous avons volontairement utilisé des solutions à forte concentration.

a) *Protocole :*

L'on s'est adressé pour ce testing :

A. — *En ce qui concerne les allergènes microbiens,* au vaccin C C B de l'Institut PASTEUR et à des allergènes microbiens provenant aussi de l'Institut PASTEUR tels que streptocoque BEL, anatoxine staphylococcique et protéus.

Le vaccin C C B est composé de :

- Streptocoques hémolytiques. 1 250 millions de germes
- Streptocoques viridans .. .. 1 250 millions de germes
- Pseudo-méningocoques .. .. 750 millions de germes
- Pneumocoques .. .. 750 millions de germes

Ce vaccin C C B a été utilisé à diverses concentrations : pure, au 1/10, au 1/100, au 1/1000.

Les autres allergènes microbiens ont été utilisés à la concentration de 400 millions de germes par ml, soit en moyenne 20 millions de germes injectés par voie intra-dermique.

34 malades atteints de cancer bronchique primitif ont pu être ainsi testés.

Les injections intra-dermiques ont été faites au niveau de la face antérieure des avant-bras.

Pour tous les allergènes microbiens, les réactions cutanées ont été lues après 6 heures, 24 heures et 48 heures. Nous avons retenu comme positives les intradermo-réactions entraînant une papule œdémateuse ou érythémateuse supérieure à 5 mm de diamètre au bout de 48 heures.

Une étude comparative a été faite chez 57 témoins dont la moyenne d'âge était de 65 ans.

B. — *En ce qui concerne les moisissures,* l'on a choisi comme allergènes le candida albicans, l'épidermophyton et le trichophyton. Ces trois allergènes ont été utilisés à la concentration de 1/2 500. 38 malades atteints de cancer bronchique primitif ont été testés ; une étude comparative a porté sur 39 témoins. Les mêmes critères de positivité que pour les allergènes microbiens furent retenus.

b) *Résultats :*

A. — *Etude de l'allergie microbienne.*

Les résultats rapportés sur le diagramme 5 concer-

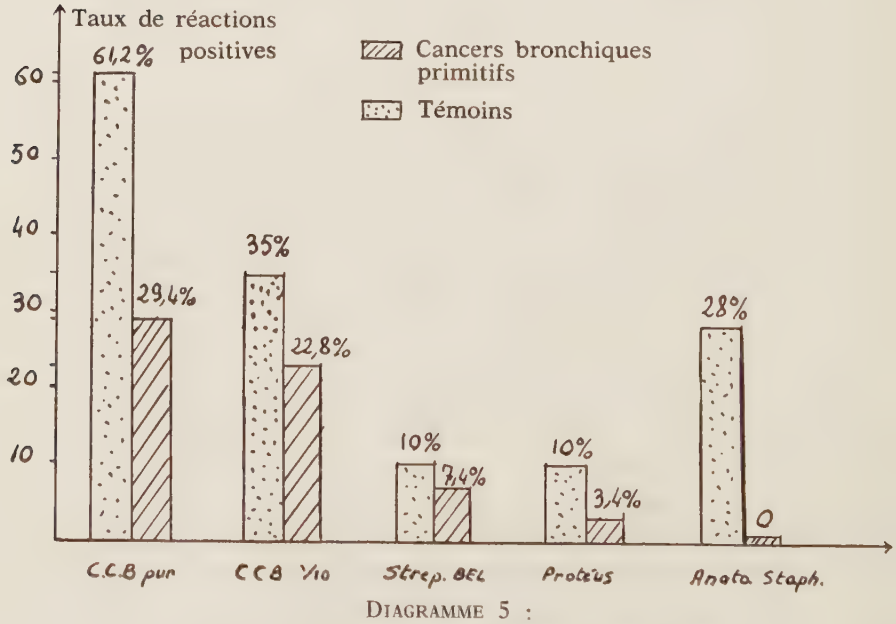


DIAGRAMME 5 :

Intradermo-réactions aux allergènes microbiens.

nent 57 témoins et 34 cancéreux bronchiques testés au moment de leur hospitalisation, avant l'administration de toute thérapeutique.

Les chiffres obtenus, et qui seront discutés ultérieurement, montrent d'ores et déjà une fréquence des réactions positives très diminuée au cours du cancer bronchique primitif.

L'observation de 17 malades, qui furent testés régulièrement au C C B, n'a pas montré une évolution particulière de leur allergie microbienne. Un seul malade qui était positif à l'entrée dans le service s'est négativé. Par contre, trois malades qui étaient négatifs se sont positivés.

Enfin, nous avons rapporté dans le tableau 9 la moyenne des tests microbiens positifs et négatifs chez les cancéreux et les témoins (sans passé allergique décelable dans les deux catégories).

TABLEAU 9 :

Résultats moyens obtenus au cours du testing microbien chez 34 cancéreux et 57 témoins.

	POURCENTAGE	
	Positifs	Négatifs
Témoins.	30 %	70 %
Cancéreux.	12,5 %	87,5 %

L'étude de la survie moyenne en fonction du test initial au C C B nous a donné les résultats suivants :

- C C B positif . . . . . Moyenne de survie : 3,6 mois et 2 malades actuellement en vie.
- C C B négatif . . . . . moyenne de survie 5 mois et 4 malades en vie.

A noter enfin que deux malades, qui étaient négatifs à leur entrée dans le service, se sont repositivés, l'un après exérèse chirurgicale de la tumeur, l'autre après un traitement immunothérapique non spécifique à l'aide de B C G.

B. — *Etude de l'allergie fongique :*

Cette étude a porté sur 38 malades et sur 39 témoins. Les résultats obtenus au cours de cette étude sont consignés dans le diagramme 6.

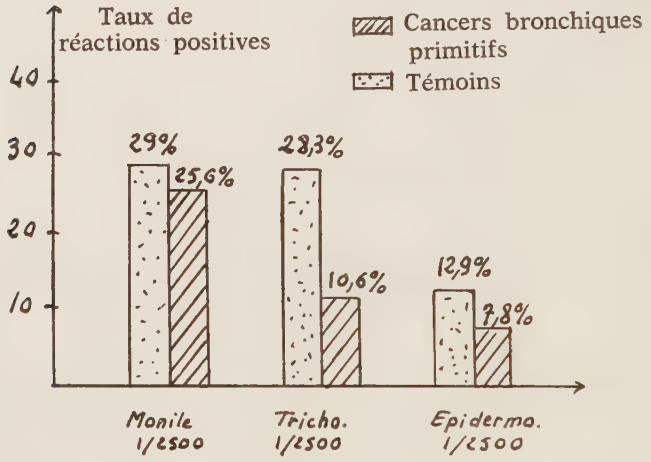


DIAGRAMME 6 :

Intradermo-réactions aux allergènes fongiques.

Si l'on étudie, comme précédemment, la moyenne des réactions positives chez les cancéreux et chez les témoins, on obtient :

— 14,6 % de réactions positives chez les cancéreux,

— 27,4 % de réactions positives chez les témoins.

c) *Discussion et confrontation bibliographique :*

Cette étude de l'allergie microbienne et de l'allergie fongique étant basée sur des résultats comparatifs entre un lot de malades atteints de cancer bronchique primitif et un lot de témoins, il convient donc avant tout de voir quelle valeur il faut attribuer aux résultats obtenus chez les témoins.

Nous avons vu quelle était la proportion des réactions positives chez les témoins :

- 61,2 % pour le C C B pur
- 35 % pour le C C B au 1/10
- 10 % pour le streptocoque BEL et le protéus
- 28 % pour l'anatoxine staphylococcique.

La différence entre les témoins et les malades est statistiquement significative (test X_2) pour :

— le C C B pur ($P < 0,001$)
— le C C B au 1/10 ($P < 0,05$)
— l'anatoxine staphylococcique ($P < 0,01$).

Elle n'est, par contre, pas significative pour les deux autres antigènes, streptocoque BEL et protéus.

Une étude analogue fut entreprise par Wolfromm et Charpin, chez des sujets sains, non allergiques. Ces deux auteurs étudièrent les réactions cutanées après injection intradermique d'environ 100 millions de germes et constatèrent que :

- 47,5 % de sujets normaux réagissaient au streptocoque
- 77,5 % réagissaient au protéus
- 90 % réagissaient au Salmonella Schothmulleri.

Ces chiffres sont nettement plus élevés que les nôtres, en particulier pour les protéus, cependant les solutions que nous avons utilisées étaient 5 fois moins

concentrées. Quoiqu'il en soit, nos témoins et nos malades furent testés dans les mêmes conditions et l'on peut tenter de tirer quelques enseignements de cette étude :

— Si avec des solutions de C C B au 1/100 et au 1/1000, il n'y eut aucune différence significative entre les témoins et les malades, par contre nous constatons qu'avec le C C B pur, 70,6 % des malades sont sans réaction cutanée alors que seulement 38,8 % des témoins ne réagissent pas.

— Pour le Streptocoque BEL et le protéus, la différence est peu significative.

— Par contre, avec l'anatoxine staphylococcique, tous les malades sont anergiques alors que 72 % des témoins ne réagissent pas.

Dune façon générale, il semble qu'avec les allergènes microbiens comme avec la tuberculine, les cancéreux réagissent moins bien que les témoins.

Comparativement à l'étude entreprise avec la tuberculine, nous avons étudié la corrélation entre l'état de l'allergie microbienne au moment de l'hospitalistaion et la durée de la survie moyenne.

Parmi les 8 malades décédés qui avaient une réaction au C C B positive, la durée moyenne de survie fut de 3,6 mois, alors que parmi les 20 malades décédés à test initialement négatif, la durée de survie moyenne fut de 5 mois. Donc, il ne semble pas que l'étude de l'allergie microbienne intervienne comme un élément de pronostic. Cependant, il faut noter que deux malades qui étaient négatifs se sont positivés, l'un après exérèse de sa tumeur, l'autre après avoir subi un traitement immunothérapique non spécifique à l'aide de B C G, ces deux malades sont actuellement en vie.

L'étude de l'allergie fongique (cf. diag. 6) ne fait que confirmer la dépression de l'immunité cellulaire chez les cancéreux, comparativement au sujets normaux.

Différence statistiquement significative pour le trichophyton (P = 0,05).

Dans la littérature, l'exploration de l'immunité cellulaire au cours du cancer bronchique à l'aide d'allergènes microbiens ou fongiques n'a suscité que peu d'enthousiasme, et on le comprend, la tuberculine étant un moyen plus simple, plus classique et plus inoffensif pour apprécier ce type d'immunité.

Au cours des hémopathies quelques auteurs se sont intéressés à cet aspect de la question :

— Schier et coll. ont ainsi utilisé la streptokynase, le trichophyton et le candida albicans.

— Larson et Tomlison ont utilisé le pneumocoque polyssaccharide type 2 et 3.

Au cours des tumeurs solides, nous avons pu retrouver dans la littérature un travail entrepris par Ludwig Gross qui utilisa le dinitrochlorobenzène pour explorer l'hypersensibilité retardée de ses malades. Cet auteur note une absence totale de réponse chez les cancéreux alors qu'en moyenne 79 % des témoins eurent des réponses positives. Une étude analogue fut tout récemment publiée par Bernadou A. et coll., mais elle porte sur la maladie de Hodgkin.

Toutes ces études démontrent une déficience de l'immunité cellulaire, que l'étude du lymphocyte in vitro serait susceptible de confirmer. C'est ce que nous allons voir immédiatement.

3. — Etude du test de transformation blastique des lymphocytes.

a) *Bref rappel historique :*

Le test de transformation blastique des lymphocytes (T.T.B.) qui permet de suivre le devenir du lymphocyte in vitro a, comme on sait, bouleversé les idées concer-

nant cette cellule. Il s'agit d'un test assez récent, situé aux confins de l'immunologie et de la cytologie.

— Hungerford, Nowell et coll. ont mis les premiers en évidence, en 1959, l'effet de la phytohémaglutinine (P H A) sur les lymphocytes humains cultivés in vitro.

La P H A, extraite des haricots rouges, a pour effet de stimuler de façon aspécifique la transformation des lymphocytes en cellules blastiques. Ces auteurs ont noté que 70 % à 90 % des lymphocytes de sujets normaux se muaient en blastes. Par la suite, nombreux furent ceux qui s'intéressèrent à ce problème et tout particulièrement Halpern B.-N. et coll., en France.

— En 1964, Coulson A.-S. et coll. tentent d'expliquer le mode d'action de la P H A.

— Par la suite, le TTB fut très étudié au cours des hémopathies, en général, et de la maladie de Hodgkin en particulier, entre autres par Cavallero P. et coll., Astaldi G. et coll., Hirshorn K. et coll.

— Dès lors, l'étude du TTB au cours des tumeurs solides devenait prévisible. Israel L. et coll., Saumon G. et coll. en furent les initiateurs en France, tandis qu'à l'étranger on citera : Passaleva A. et coll., Perez Cuadrado et coll., Robinson E. et coll., Silk Mark et coll.

Une étude analogue a porté sur des malades, mais soumis à une thérapeutique antimitotique, c'est ce qui a été fait par Hersh E.-M. et coll., Ponti G.-B. et coll.

Avec la collaboration étroite du Professeur J. Ducos et du Docteur P. Colombies, du Centre de Transfusion Sanguine de Toulouse, nous avons essayé d'étudier le TTB au cours des cancers bronchiques primitifs avant toute chimiothérapie antimitotique, puis son évolution sous traitement.

b) *Technique :*

La technique utilisée dérive de celle préconisée par Halpern B.-N., mais en diffère, ainsi que de celle utilisée par de nombreux auteurs, par deux faits :

— *on ne rajoute pas d'antibiotiques dans le milieu de culture,*

— *on étudie les taux de transformation avec des solutions de PHA et de tuberculine à différentes dilutions.*

A) *Prélèvement et préparation de la suspension lymphocytaire :*

Par ponction veineuse, on recueille 10 ml à 20 ml de sang sans anticoagulant et 10 ml de sang sur flacon d'héparine sèche (100 UI). Ce dernier tube, incliné à 45°, est mis à l'étuve à 37° C pendant une heure pour sédimentation. Le plasma surnageant est alors pipeté stérilement et l'on effectue une détermination du chiffre absolu des lymphocytes dans l'échantillon.

B) *Culture :*

Le milieu de culture est composé de 3 volumes de T.C. 199 (Institut Pasteur) et de 1 volume de sérum du malade auquel on ajoute un peu de liquémine ROCHE. Il ne contient aucun antibiotique, ce point nous paraît particulièrement important en raison des fausses réactions positives que ces derniers sont susceptibles d'entraîner.

Il est nécessaire de prendre de grandes précautions d'asepsie au cours des manipulations et de travailler avec du matériel rigoureusement stérile et en cabine stérile (ultra-violet, air conditionné maintenant la cabine en surpression). Dans des cas exceptionnels, on peut utiliser du sérum AB ou du sérum de fœtus de veau pour éliminer la présence éventuelle d'un inhibiteur dans le sérum du malade. Ce milieu est utilisé pour diluer le plasma du malade de façon à ramener son taux de lymphocytes à 1000 mm3. Après avoir homogénéisé ce mélange, on le répartit à raison d'un ml dans une série de tubes à hémolyse stériles. On rajoute dans

chacun d'entre eux 0,05 ml de PHA M defco. Un tube ne contiendra pas de PHA et servira de témoin pour étudier la transformation blastique spontanée du malade. A partir de la solution pure, nous pratiquons des dilutions au 1/10, au 1/100, au 1/1000 et au 1/10000, toujours dans du TC 199.

La préparation du milieu de culture est faite de la même manière lorsque l'on utilise la tuberculine comme activateur.

Les tubes sont soigneusement bouchés après passage à la flamme et mis à incuber à l'étuve à 37° pendant 96 heures.

c) *Lecture des résultats :*

Le liquide surnageant de chaque tube est pipeté et le culot est étalé sur les lames porte-objet. Celles-ci sont ensuite colorées par la méthode panoptique et May-Grunwalt-Giemsa. Pour chaque dilution, on examine à l'objectif à immersion deux lames. Sur chacune d'elles, on observe 500 cellules, soit 1000 au total qui sont classées en 5 stades :

— le premier correspond aux cellules présentant l'aspect classique du lymphocyte,

— le deuxième comprend les éléments de taille légèrement supérieure représentant dans leur noyau un nucléole à peine visible et un cytoplasme peu abondant et faiblement basophile,

— le troisième correspond aux cellules blastiques de grande taille plus importante, à noyau nucléolé et à cytoplasme hyperbasophile,

— le quatrième regroupe des cellules de très grande taille dont le noyau présente une chromatine jeune et un ou plusieurs nucléoles. Le cytoplasme est abondant, fortement basophile et présente parfois de rares vacuoles.

— le cinquième enfin est composé de grandes cellules hyperbasophiles et très fortement vacuolisées.

Les cellules des trois derniers tubes sont ensuite additionnées, car elles représentent les cellules ayant subi la transformation de façon indiscutable ; et leur pourcentage est déterminé par rapport à la population cellulaire totale.

c) *Matériel d'étude :*

Nous avons pu soumettre au TTB en présence d'activateur non spécifique, la PHA, et en présence d'activateur spécifique, la tuberculine, un lot de 24 malades atteints de cancer bronchique primitif, dont les types histologiques se répartissent comme suit :

— Epithéliomas épidermoïdes différenciés 13
— Epithéliomas épidermoïdes indifférenciés 3
— Epithéliomas anaplasiques à petites cellules.. 2
— Epithéliomas anaplasiques à grandes cellules.. 2
— Epistomes bronchiques malins 2
— Type indéterminé 2

La presque totalité de ces malades sont du sexe masculin (23 sur 25). La moyenne d'âge est de 63 ans avec des âges extrêmes allant de 44 ans à 73 ans.

Tous ces malades ont eu un TTB avant l'instauration du traitement antimitotique. Chez 15 d'entre eux, nous avons pu suivre l'évolution du TTB sous traitement en répétant cet examen en moyenne tous les deux mois. Ainsi, quelques malades ont pu être testés pendant plus d'une année. Au total, nous avons pratiqué 64 examens avec, entre autres, 7 malades qui ont eu 2 TTB, 7 malades qui ont eu 3 TTB et un malade qui en a eu 4.

D'autre part, nous avons soumis à ce test, à titre purement comparatif, 9 malades porteurs de cancer broncho-pleuro-pulmonaire secondaire.

Enfin, des témoins en bonne santé ont été recrutés par le Centre de Transfusion Sanguine de PURPAN, parmi les donneurs de sang. Au nombre de 42, leur moyenne d'âge se situe aux environs de la soixantaine.

d) *Résultats analytiques et confrontation bibliographique.*

A. — *Etude du TTB en présence de PHA :*

a) Résultats obtenus avant toute thérapeutique.

Nous avons reproduit dans le graphique 1, les résultats obtenus chez les cancéreux et chez les témoins, avec les différentes dilutions de PHA.

◆ *Avec la solution pure de PHA,* il ressort clairement qu'il existe deux populations bien distinctes de sujets :

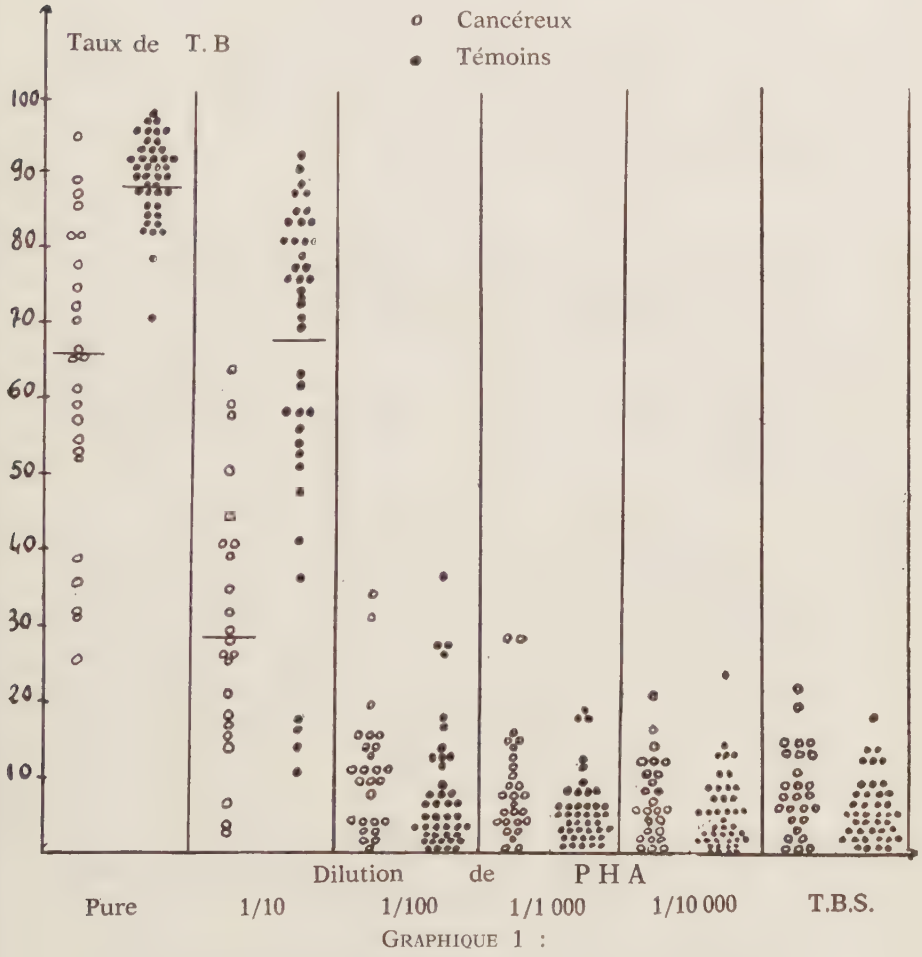
— d'une part, les témoins groupés autour d'un taux moyen de transformation blastique de 87,6 %, avec des extrêmes allant de 98 % à 70 % ;

— d'autre part, la population de cancéreux qui présentent des taux de transformation blastique très variables, s'étalant de 95 % à 25 % avec un taux moyen relativement bas de 63,3 %.

En appliquant le test F de FISHER, on trouve une différence significative pour les variances ($P < 0{,}001$). Ce qui permet de dire que les deux lots de sujets réagissent différemment en présence de PHA. Ainsi, on peut affirmer que la répartition obtenue dans le graphique 1 n'est pas due au hasard.

◆ *Avec la solution de PHA au* 1/10, à première vue, la différence ne paraît pas aussi nette entre les malades et les témoins. Cependant, on remarque que tous les

malades sans exception ont des taux faibles de transformation blastique se répartissant entre 62,4 % et 3%, avec un taux moyen de 29 %, alors que chez les témoins,



GRAPHIQUE 1 :

Etude du T T B en présence de Phytohémagglutinine.

on note également quelques pourcentages faibles, mais une moyenne assez élevée puisqu'elle atteint 66 %. En seconde analyse, on voit que la différence entre les taux

moyens de transformation blastique chez les cancéreux et chez les sujets témoins paraît encore plus significative que celle obtenue avec la solution pure de PHA.

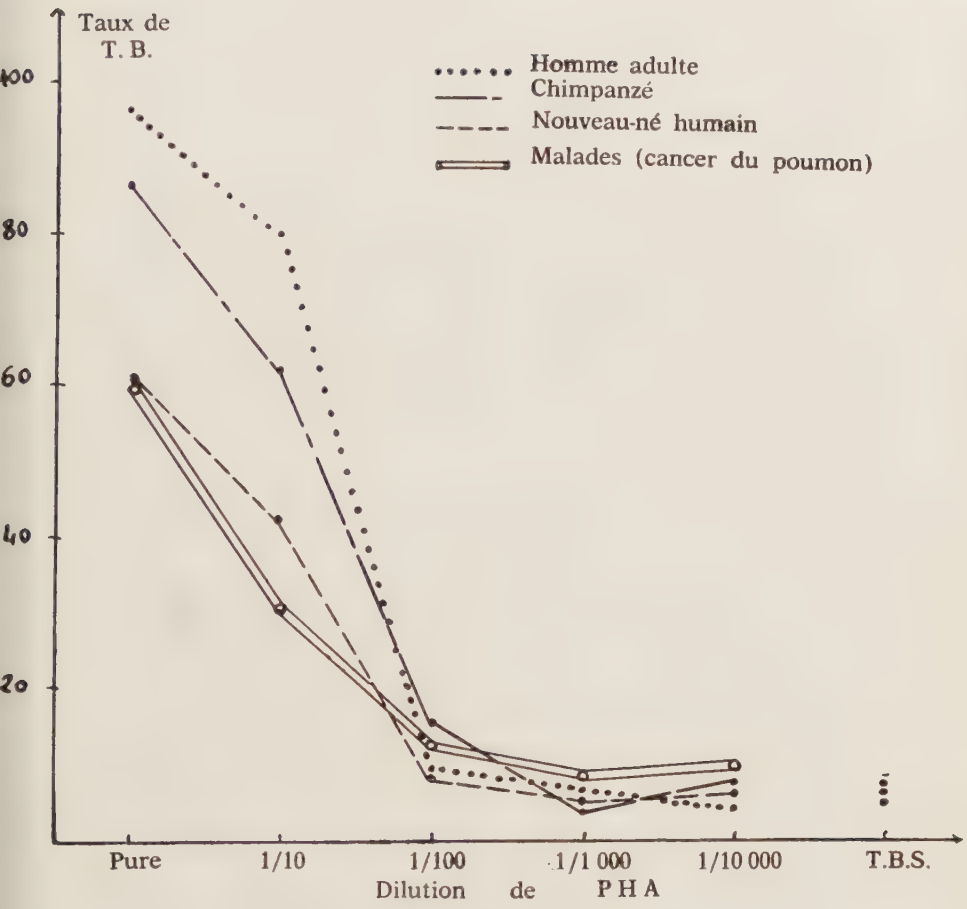
◆ *Par contre, avec les solutions de PHA au 1/100, 1/1000 et 1/10000*, les résultats obtenus sont analogues chez les cancéreux et chez les témoins, et sont d'ailleurs semblables aux taux de transformation blastique spontanée obtenus pour les deux lots de sujets, lesquels gravitent aux environs de 7 %.

Sans tirer de conclusions hâtives des résultats précédents, on se doit de remarquer que les lymphocytes des cancéreux sont moins aptes que les lymphocytes des témoins à se transformer en cellules blastiques. Avec la solution pure, seulement 2 malades ont eu des taux de transformation supérieurs à la moyenne obtenue chez les témoins, alors qu'avec la solution au 1/10, tous les malades sont au-dessous de cette moyenne.

D'ailleurs, une étude comparative (faite dans le service du Professeur Ducos) portant sur l'homme adulte, le chimpanzé, le nouveau-né humain et les malades atteints de cancer bronchique primitif, confirme la différence immunitaire des cancéreux, dont on voit que la courbe représentée sur le graphique 2 se confond avec celle des nouveaux-nés. Or, l'on sait que le nouveau-né possède un système immunitaire immature.

Quelques auteurs, français et étrangers, notent également une diminution du pourcentage de lymphocytes transformés avant toute thérapeutique :

— Pour Israel et coll., les taux moyens de transformation étudiés chez 40 cancéreux bronchiques et chez 40 témoins, sont respectivement de 56,6 % et de 77,3 %, les auteurs ne précisant pas dans cette étude s'il s'agit de cancers primitifs ou secondaires.



GRAPHIQUE 2 :
Etude comparative du TTB.

— Saumons et coll. enregistrent de leur côté chez 16 témoins un taux moyen de 80,56 % contre 66 % chez 44 cancéreux pleuro-pulmonaires primitifs et secondaires.

— Passaleva et coll., dans une étude portant sur 17 malades atteints de cancer d'origine très diverse, notent aussi une diminution du taux de T. B. L. par rapport aux sujets témoins.

— Perez-Cuadrado, quant à lui, expose ses résultats d'une manière un peu différente en introduisant ce qu'il appelle l'indice blastogénique qui n'est autre que le nombre de cellules blastoïdes rapporté au nombre de cellules non blastoïdes. Chez 14 témoins, cet indice blastogénique est supérieur à l'unité, tandis que chez 34 malades cancéreux, cet indice est inférieur à un. Les conclusions sont donc similaires à celles des auteurs précités.

Par contre, d'autres auteurs ne constatent aucune différence significative entre les T.T.B. faits chez des cancéreux et des sujets normaux :

— Ainsi, Evan, Hersh et coll., trouvent un taux de T.B.L. identique et égal à 71 % chez 20 cancéreux et 16 témoins.

— Robinson et coll., au cours d'une étude portant sur 45 cancéreux et 50 sujets témoins, trouvent au contraire une stimulation à la transformation des lymphocytes un peu plus importante chez les cancéreux (70 %) que les sujets témoins (68 %).

Cependant, si l'unanimité n'est pas faite, la majorité des auteurs s'accordent à reconnaître une chute du taux de transformation blastique des lymphocytes chez les cancéreux.

Reste à savoir si l'anomalie observée est purement lymphocytaire, ou s'il ne s'agit pas d'une anomalie sérique, comme le suggère Silk Mark; appuyé en cela par les travaux de Mc Karty, tendant à mettre en évidence

dans le sérum des malades, une ou plusieurs substances qui auraient pour effet de diminuer les réponses immunitaires de l'hôte et donc de favoriser la croissance de la tumeur. Or, en abordant le délicat problème de la réponse de l'hôte à la tumeur, on soulève l'une des questions fondamentales dans les rapports de l'*immunité* et du *cancer*, à savoir : la réponse immunitaire perturbée permet-elle la croissance de la tumeur ou, la tumeur une fois constituée entraîne-t-elle une diminution des réponses immunologiques ? La question est clairement posée mais n'est pas encore résolue. Cependant, l'augmentation du TTB chez un de nos malades après exérèse de sa tumeur, comme la repositivation de cuti-réactions à la tuberculine après intervention chirurgicale serait, si cela se confirmait sur une plus grande échelle, une des réponses à cette question.

b) Corrélation du TTB en présence de PHA et des réactions cutanées à la tuberculine :

Le TTB, nous l'avons dit, explore les potentialités réactionnelles du lymphocyte, agent de l'immunité cellulaire par excellence. La cuti-réaction tuberculinique de son côté, est l'expression même des réactions de type cellulaire. Il était légitime de rechercher une correspondance entre ces deux tests. Elle peut s'exprimer dans le tableau 10 :

Tableau 10 :

Corrélation T T B - cuti-réaction à la tuberculine.

	Cuti-réactions positives	Cuti-réactions négatives
T T B < 63,3 %	9	4
T T B > 63,3 %	6	5

Parmi les malades dont le TTB est supérieur à 63,3 %, 9 ont une cuti-réaction à la tuberculine positive et 4 ont une cuti-réaction négative.

Parmi les malades dont le TTB est inférieur à 63,3 %, 6 malades ont une cuti-réaction positive et 5 malades ont une cuti-réaction négative.

Ainsi peut-on constater que chez les cancéreux à cuti-réactions positives, au nombre de 15, 60 % conservent un taux de T B. supérieur à la moyenne.

Par contre, si l'on compare les taux moyens de T.B. chez les sujets à cuti-réactions positives (63,8 %) et chez les sujets à cuti-réactions négatives (61,4 %) on ne note pas de différence très significative (Tableau 11).

Tableau 11 :

Corrélation T T B - cuti-réaction
au cours du cancer bronchique primitif.

Etat de la cuti-réaction initiale	Nombre de malades	T T B moyen
Cuti-réactions positives.	15	63,8 %
Cuti-réactions négatives..	9	61,4 %

Par ailleurs, si l'on suit parallèlement l'évolution des TTB réitérés chez le même malade et l'état de sa cuti-réaction tuberculinique, également refaite pendant l'hospitalisation, on note chez 3 malades une corrélation parfaite entre la chute du TTB et la négativation de la cuti-réaction. Dans un autre cas, l'anergie tuberculinique a été précédée, par une chute très nette du TTB (Tableau 12). Enfin, chez 4 malades sur 24 les cuti-réactions demeurées positives correspondent à des

TTB élevés, tandis que chez 5 autres malades les cuti-réactions toujours négatives correspondent à des TTB toujours très faibles. Dans les 15 cas restant, il n'existe aucune corrélation entre les deux paramètres étudiés.

TABLEAU 12 :

Corrélation cuti-réactions - T T B sous traitement.

Evolution sous traitement	T T B diminué	T T B augmenté	T T B stationnaire
Cuti-réactions toujours positives..	4	1	2
Cuti-réactions toujours négatives..	3	0	0
Cuti-réactions positivées..	0	0	0
Cuti-réactions négativées.	4	1	0
Total.....	11	2	2

Ainsi, pour ces deux tests susceptibles de jauger le pouvoir réactionnel du lymphocyte, si la corrélation existe dans quelques cas, elle est loin d'être parfaite.

c) Corrélation du TTB avec le type histologique du cancer :

Nous avons recherché, comme l'ont fait certains auteurs, la relation entre le type histologique du cancer et l'état des réactions immunitaires.

Il est à remarquer que dans notre étude, les épithéliomas épidermoïdes, qu'ils soient peu différenciés ou très différenciés, ainsi que les anaplasiques à grandes cellules, peuvent avoir des TTB situés à des niveaux très variables dans l'échelle des pourcentages (Tab. 13).

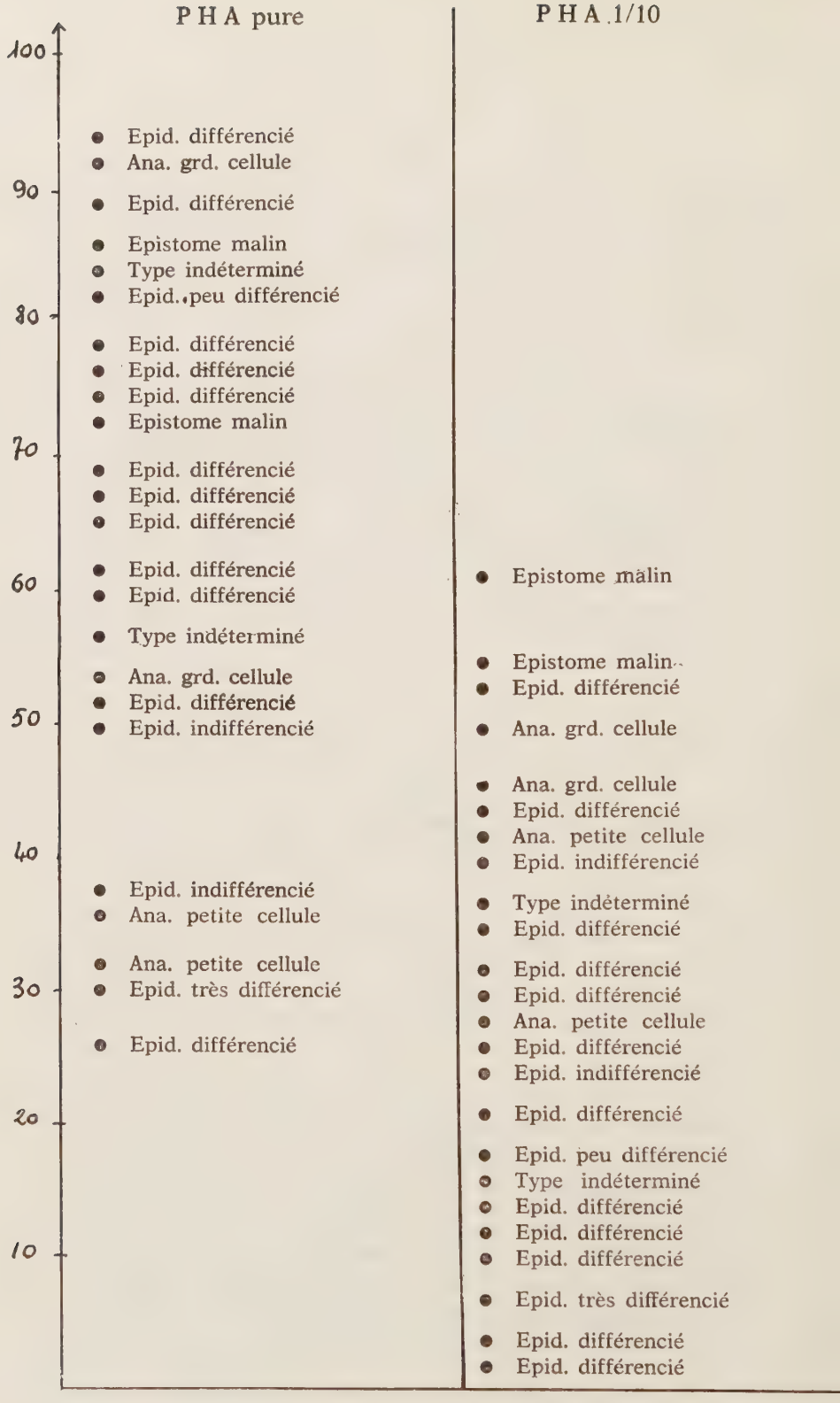


TABLEAU 13 :

Etude du T T B en fonction des formes histologiques.

Notons en revanche que les deux seuls épithéliomas anaplasiques à petites cellules présentant des taux de T.B. bas, se situant respectivement à 32,5 % et 35 % avec la solution pure de PHA, 41 % et 26,2 % avec la solution au 1/10. Le nombre d'épithéliomas anaplasiques est trop faible pour pouvoir en tirer une conclusion, cette notion s'inscrit dans la ligne des constatations d'Israel L. selon qui les cancéreux porteur d'anaplasiques à petites cellules présenteraient une altération plus importante des réponses immunitaires.

d) Etude du TTB en fonciton des métastases (Tableau 14) :

Parmi les cancéreux soumis au TTB, 7 étaient porteurs de métastases diverses. Chez ces malades, le

Tableau 14 :

Etude du T T B chez les cancéreux avec ou sans métastases.

	Nombre de cas	T T B moyen
Cancers sans métastases.. ..	17	65 %
Cancers avec métastases.. ..	7	59,4 %

taux moyen de la transformation des lymphocytes est de 59 % (ext. 31,8 % et 87,6 %), alors que chez 17 malades ne présentant pas de signes de diffusion de leur cancer, le pourcentage moyen de cellules transformées est de 65 %.

Sans être vraiment significative, cette différence pourrait indiquer qu'à l'extension du cancer correspondra une baisse des potentialités réactionnelles immunitaires.

Ces résultats sont appuyés par une étude comparative des TTB chez 9 malades atteints de cancers broncho-pleuro-pulmonaires secondaires. Il s'agit là, assurément, de malades porteurs de métastases plus ou moins généralisées. Or, la moyenne de leur taux de T.B. est de 53 % (ext. 14,4 % — 84,4 %), donc inférieure à celle des cancers bronchiques primitifs avec métastases.

e) Etude de la durée de survie en fonction du TTB initial :

Deux schémas permettent d'illustrer cette étude :

— dans le premier schéma (Diag. 7) nous avons

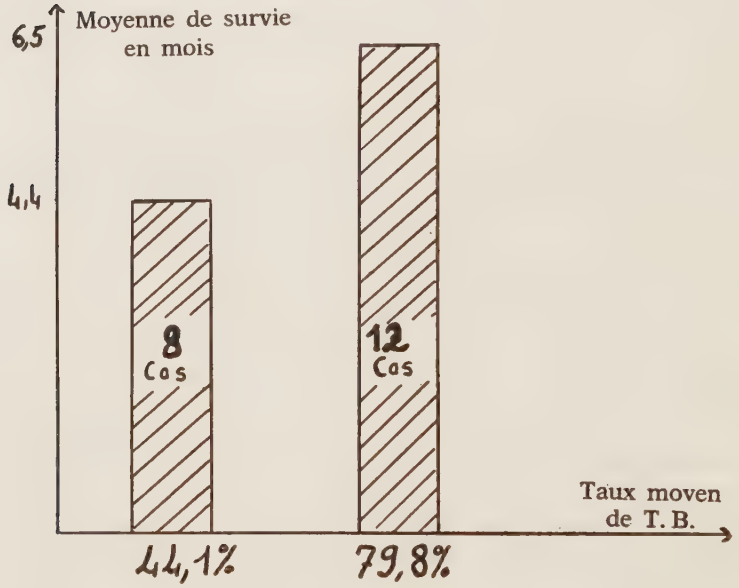


DIAGRAMME 7 :

Etude de la moyenne de survie des cancéreux en fonction du T T B.

séparé les malades en deux groupes selon qu'ils avaient un TTB supérieur ou inférieur à 63,3 %, ce qui correspond au taux moyen de T.B. des cancéreux.

On voit que les malades situés au-dessous de ce niveau (10 cas) ont eu une durée moyenne de survie de 4,4 mois avec un taux moyen de T.B. de 44,1 % (2 d'entre eux, opérés, étant actuellement en vie). Les malades situés au-dessus de 63,3 % (14 cas), ont une durée moyenne de survie de 6,5 mois avec un taux moyen de T.B. de 79,8 % (dans ce groupe, 2 malades opérés sont vivants).

— le second schéma (Diag. 8) indique qu'à des taux de T.B. élevés (supérieurs à 75 %), correspond une survie moyenne appréciable (environ 7 mois).

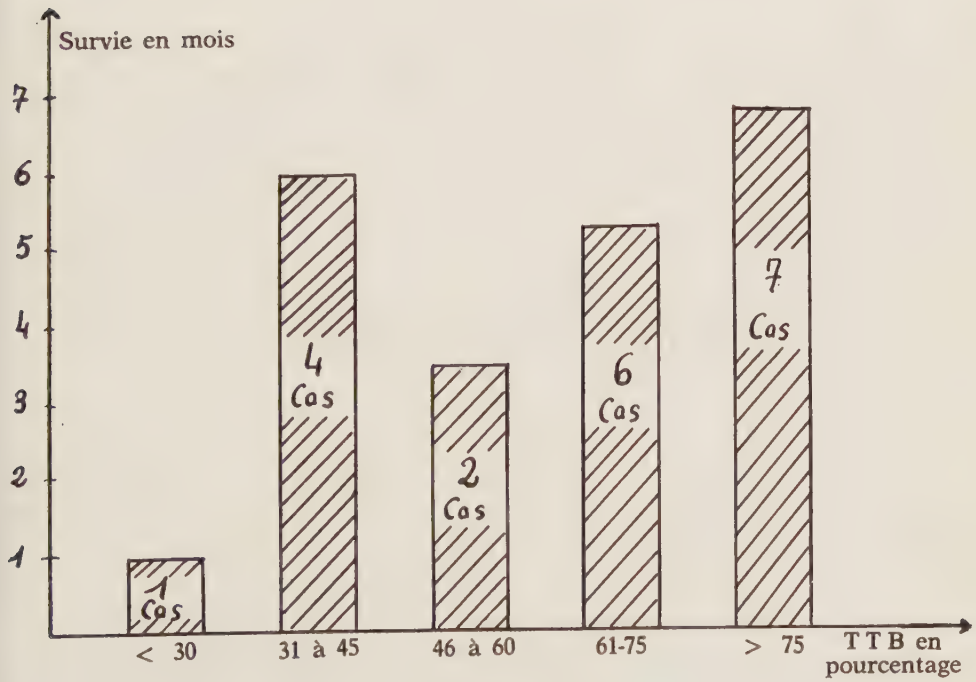
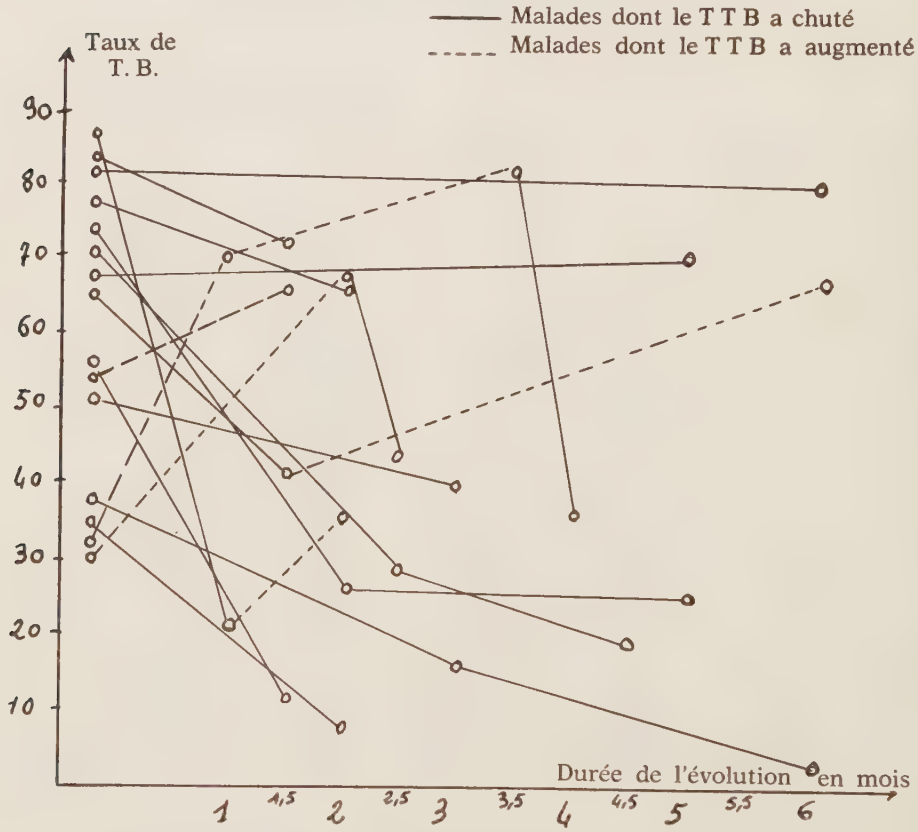


DIAGRAMME 8 :

Etude de la survie des cancéreux en fonction des taux de T. B.

Il semble donc qu'un taux de TB élevé soit un indice de pronostic favorable du cancer. D'ailleurs, on le verra en étudiant l'évolution des TTB, certaines améliorations cliniques correspondent bien à une augmentation de la transformation des lymphocytes en présence de PHA; inversement, en cas de détérioration de l'état clinique s'observe une diminution du TTB. Cela avait déjà été remarqué par PEREZ-CUADRADO et coll.

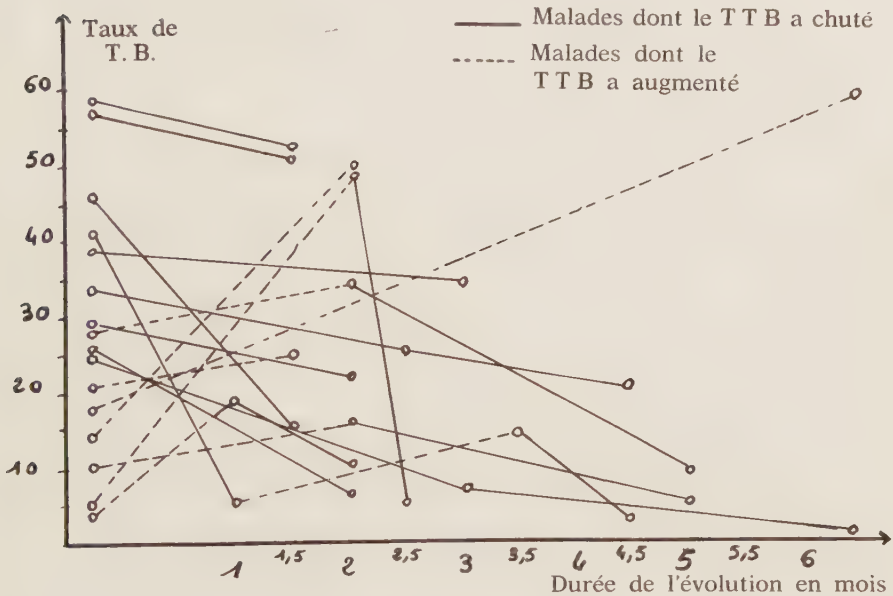
f) Evolution des TTB chez les cancéreux sous traitement.



GRAPHIQUE 3 :

Etude évolutive du T T B en présence de PHA pure.

Nous avons pu refaire des TTB en moyenne tous les deux mois chez 15 malades soumis à un traitement antimitotique. On retrouve dans les graphiques 3, ci-dessus, et 4, ci-dessous, les courbes obtenues en présence de PHA pure et de PHA diluée au 1/10.



GRAPHIQUE 4 :

Etude évolutive du T T B en présence de PHA au 1/10.

Ces deux graphiques objectivent dans l'ensemble une chute progressive des TTB, et de fait, 11 sur 15 malades présentent des courbes nettement décroissantes ce qui correspond à environ 3/4 des malades suivis, les taux les plus bas en fin d'évolution atteignant 3 %, 8 % et 11 %.

— dans 2 cas, les TTB ont été ascendants, dans un cas cela correspondait à une amélioration clinique très nette, dans le second cas il s'agissait d'un malade ayant subi l'exérèse de sa tumeur.

— dans les deux cas restants, les taux de T. B. initialement très ascendants, sont revenus à des chiffres bas, cependant plus élevés que les taux de départ.

Dans ces deux derniers cas, l'évolution du TTB coïncidait initialement avec une amélioration clinique indiscutable, la chute ultérieure du TTB précédant le décès de peu de temps.

A noter que sur les 4 cas précités où le pourcentage de T. B. a augmenté en cours d'évolution, 3 malades recevaient une immunothérapie non spécifique par le B.C.G.

La confrontation des graphiques 3 et 4 respectivement afférents à la PHA pure et au 1/10, montre que s'il n'y a pas analogie étroite entre les courbes, du moins les courbes décroissantes prédominent dans les deux tableaux. Elles confirment les taux moyens de T. B. calculés sous chimiothérapie et qui sont respectivement pour la solution pure de PHA de 37,6 %, et pour la solution au 1/10 de 26,8 %, traduisant soit la faillite immunitaire, qui peut être induite par le cancer après quelques mois d'évolution, soit une action immunodépressive importante induite par les drogues antimitotiques.

Contre cette dernière hypothèse : les travaux de G. Saumon et coll. qui ont montré qu'une semaine après une perfusion d'antimitotiques le pourcentage de transformation blastique revenait à la normale.

Enfin, il se trouve que, contrairement à ce même auteur, nous avons une majorité de courbes décroissantes. Mais peut-être est-ce parce que notre étude porte

sur des espaces de temps allant jusqu'à 6 mois et même une année et que malheureusement l'évolution s'est faite inéluctablement vers la mort chez la plupart de nos malades. Cependant, on voit que chez les 4 malades actuellement en vie, deux malades ont des TTB qui chutent très lentement et qui sont représentés sur le graph. 3 par des lignes presque horizontales, tandis que les deux autres malades ont des TTB ascendants.

B. — *Etude du TTB en présence de tuberculine :*

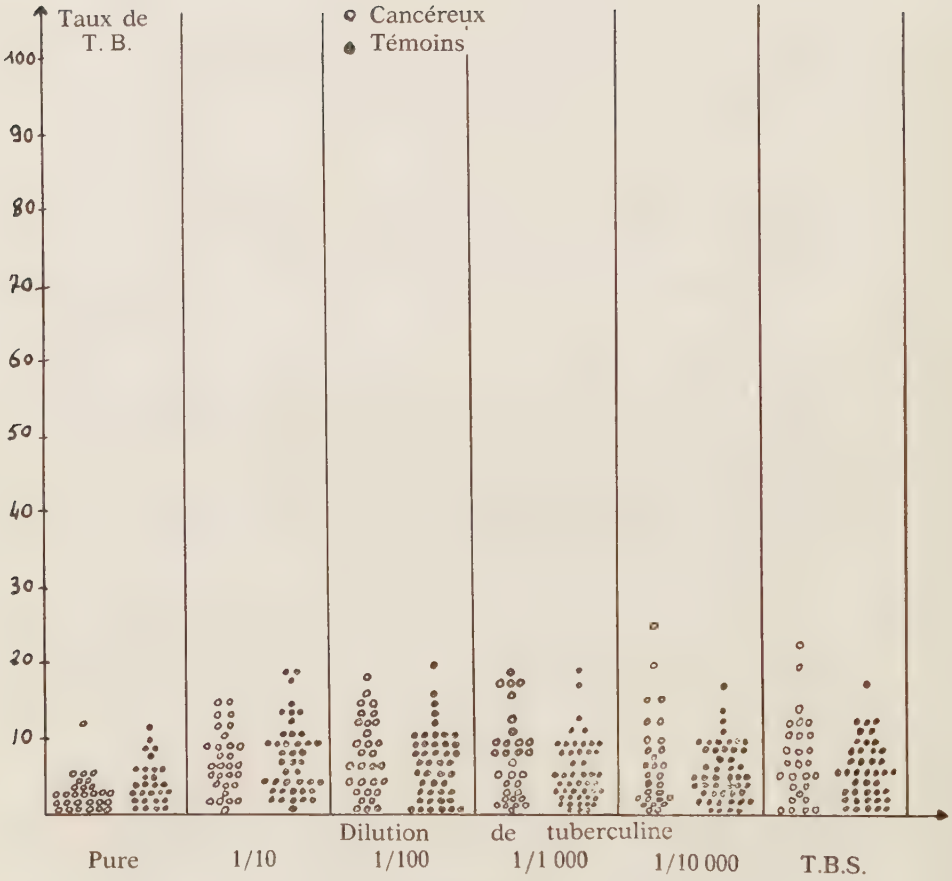
a) Résultats obtenus avant toute thérapeutique.

◆ *Résultats globaux :*

Alors que la tuberculine est considérée par tous les auteurs comme activateur spécifique entraînant la transformation du lymphocyte, nous sommes frappés, quant à nous, par son faible pouvoir stimulant chez les cancéreux comme chez les témoins.

L'utilisation de différentes concentrations de tuberculine n'a pas permis de dégager une dilution plus activatrice qu'une autre.

Le graph. 5 montre que les malades comme les témoins ont des taux de T. B. très faibles et du même ordre que les taux spontanés obtenus sans activateur (graph. 5). Les moyennes enregistrées dans le tableau 15 ne font que confirmer cette impression. On note également qu'avec les différentes solutions, exceptée la solution pure de tuberculine, les taux moyens de transformation obtenus chez les cancéreux sont légèrement plus élevés que ceux obtenus chez les témoins.



GRAPHIQUE 5 :

Etude du T T B en présence de tuberculine.

Tableau 15 :

Etude du T T B en présence de tuberculine.

Tuberculine	Taux moyen de transformation blastique	
	24 cancers bronc.	44 témoins
Pure	2,35 %	2,90 %
Sol 1/10	6,53 %	6,25 %
Sol 1/100	7,64 %	6,23 %
Sol 1/1000	6,46 %	5,66 %
Sol 1/10000	7,16 %	5,06 %

◆ *Corrélation avec la tuberculino-réaction :*

L'on a recherché, chez les malades dont l'état de la cuti-réaction tuberculinique était connu à l'entrée, une corrélation éventuelle entre TTB et cuti-réaction.

Pour ce faire, on a confronté l'état des cuti-réactions aux taux moyens de T. B. obtenus avec les solutions de tuberculine pure, au 1/10 et au 1/100.

Les résultats rapportés dans le tableau 16, montrent que :

— avec la solution pure de tuberculine, 11 malades sur 13 à cuti-réaction négative, soit 84,6 %, ont un TTB inférieur à la moyenne du taux de transformation, qui est de 2,90 %.

— avec la tuberculine au 1/10, on trouve une correspondance entre l'anergie tuberculinique et la diminution du TTB dans 66,6 % des cas.

Tableau 16 :

Corrélation T T B en présence de tuberculine et réactions tuberculiniques.

	Taux moyen de T. B.	Cuti-réactions négatives	Cuti-réactions positives
Tuberculine pure..	< 2,90 %	11	9
	> 2,90 %	2	5
Tuberculine 1/10.	< 6,85 %	8	10
	> 6,85 %	4	7
Tuberculine 1/100.	< 6,23 %	7	3
	> 6,23 %	6	13

Il n'en est pas de même en ce qui concerne les malades à cuti-réaction positive, du moins avec les solutions pure et au 1/10. Par contre, avec la solution de tuberculine au 1/100, sur 14 malades à cuti-réaction positive, 13 ont des TTB supérieurs à la moyenne, soit en pourcentage, 81,2 %. D'après ces chiffres, il semble que ce soit la solution de tuberculine au 1/100 qui donne les résultats les plus nets et peut-être les plus significatifs.

Quoiqu'il en soit, il ne semble pas exister de corrélation étroite entre l'état de la cuti-réaction à la tuberculine et le TTB. Cependant, certains auteurs dont Kochman S. et coll., ont affirmé cette corrélation chez des sujets sains, de même que Cavallero et coll., mais à l'occasion d'une étude sur la maladie de Hodgkin.

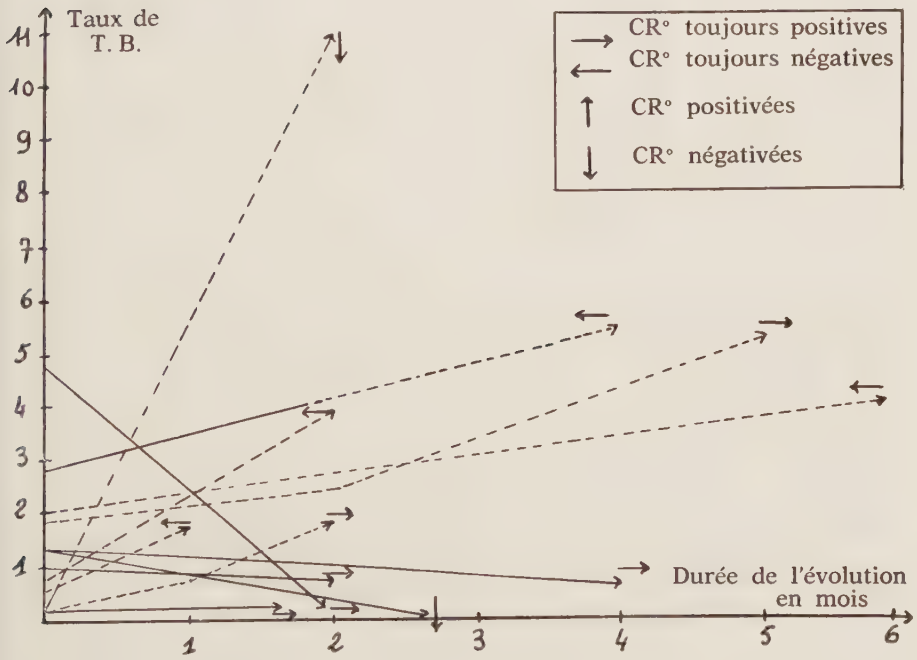
b) Etude évolutive de la cuti-réaction tuberculinique et du TTB à la tuberculine.

Nous avons pu, chez certains malades, suivre à la fois l'évolution de la cuti-réaction à la tuberculine et l'évolution du TTB.

◆ *Résultats obtenus avec la solution pure de tuberculine* (graph. 6).

— Sur 7 malades ayant eu un taux de T.B. croissant :

* 1 malade a eu une cuti-réaction qui s'est négativée;



GRAPHIQUE 6 :

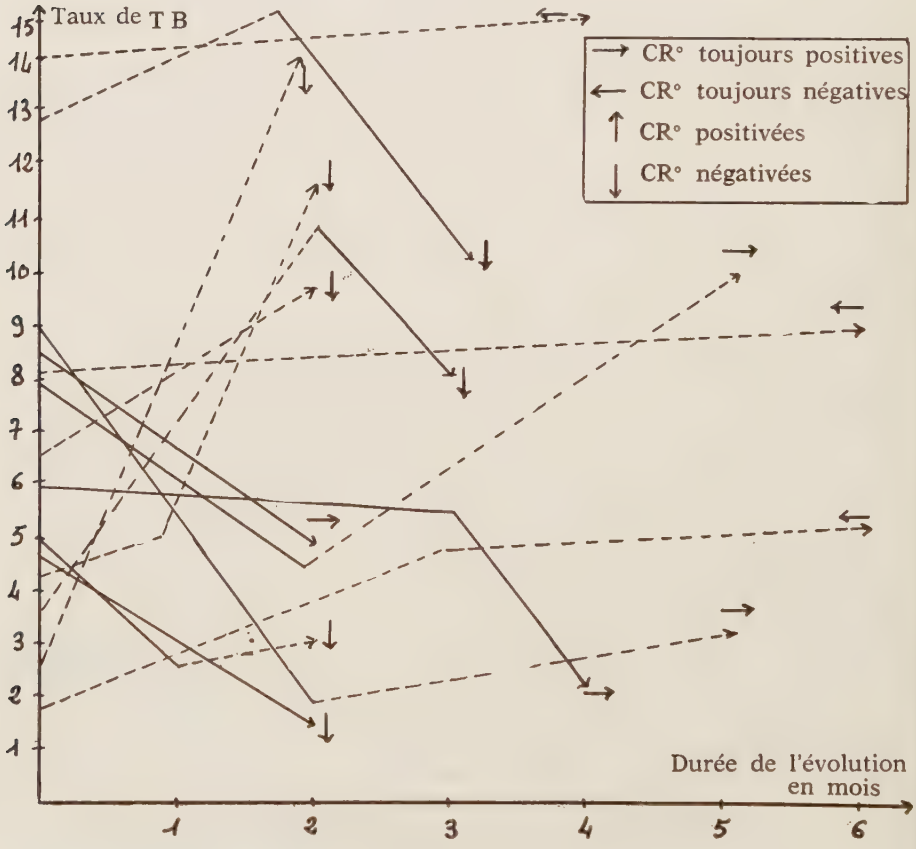
Etude évolutive de la cuti-réaction tuberculinique et du TTB en présence du tuberculine pure.

* 3 malades ont conservé une cuti-réaction toujours négative;
* 3 malades ont conservé une cuti-réaction toujours positives.

— 5 malades ont eu une chute de leur taux de T.B. avec :

* cuti-réaction négativée chez un malade,
* cuti-réaction toujours positive chez 3 malades,
* cuti-réaction toujours négative chez un malade.

◆ *Résultats obtenus avec la solution de tuberculine au 1/10* (graph. 7)



GRAPHIQUE 7 :

Etude évolutive de la cuti-réaction tuberculinique et du T T B en présence de tuberculine diluée au 1/10.

— Sur 7 malades ayant présenté un taux de T.B. croissant :

* 3 ont négativé leur cuti-réaction,
* 4 autres malades ont conservé une cuti-réaction négative.

— Sur 7 malades dont le taux de T.B. a chuté :

* 2 ont négativé leur cuti-réaction,
* 1 demeure toujours négatif,
* 2 sont toujours positifs.

Enfin, un malade a vu son taux de T.B. chuter puis augmenter alors que sa cuti-réaction est restée positive.

◆ *Résultats obtenus avec la solution de tuberculine au 1/100* (graph. 8).

— 8 malades ont accusé un taux de T.B. croissant avec :

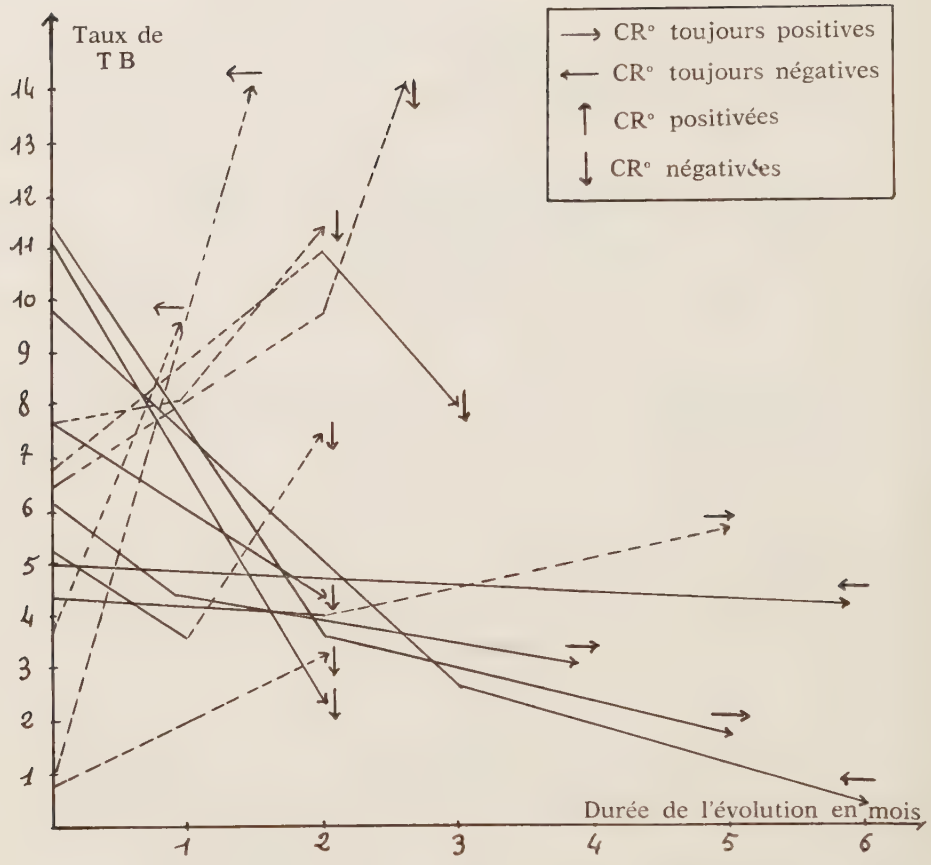
* une cuti-réaction négativée chez 4 malades,
* une cuti-réaction restée négative chez 3 malades,
* une cuti-réaction restée positive chez 1 malade.

— 6 malades ont eu un taux de T.B. décroissant :

* 1 malade a vu sa cuti-réaction se négativer,
* 3 malades ont gardé une cuti-réaction négative,
* 2 malades ont gardé une cuti-réaction positive.

Que conclure de cette courte étude du T.T.B. en présence de tuberculine ?

Le taux de T.B. moyen spontané chez les sujets témoins gravite autour de 5,6 %, alors qu'il est de 4,37 % chez les cancéreux. Or, les taux de T.B. en



GRAPHIQUE 8 :

Etude évolutive de la cuti-réaction tuberculinique et du T T B en présence de tuberculine au 1/100.

présence de l'« activateur » tuberculinique varient selon les dilutions utilisées de 2,9 % à 6,85 % chez les témoins et de 2,35 % à 7,44 % chez les cancéreux. La tuberculine qui est donnée comme un activateur spécifique, ne confirme pas sa valeur dans cette expérimentation.

Il nous faut toutefois remarquer que, du moins chez les témoins, nous ne connaissons pas l'état de la réaction tuberculinique cutanée. Cependant, en se référant aux résultats obtenus chez les cancéreux dont on connaissait l'allergie tuberculinique initiale, en dehors de quelques cas isolés qui ont présenté simultanément une chute du taux de T.T.B. et une négativation de la cuti-réaction à la tuberculine, l'on ne peut retenir de corrélation étroite dans l'évolution de ces deux tests.

III. — ETUDE DE L'IMMUNITE DE TYPE HUMORAL

1. — Exploration de l'allergie aux pneumallergenes.

Depuis les travaux de Ishizaka K. et coll., l'on sait que l'allergie humorale réaginique a pour support les immunoglobulines E ou IgE. Par ailleurs, avec P. Burtin et coll., il a été démontré que chez l'homme les IgE se fixaient facilement sur la peau. Aussi, avons-nous cherché à évaluer la capacité réaginique en dehors de toute manifestation allergique cliniquement décelable, respectivement chez 38 cancéreux et 39 témoins. Il s'agissait en somme, par un moyen indirect, de tester les capacités immunitaires de ces cancéreux sur le plan humoral. L'allergie humorale réaginique étant le fait des pneumallergènes, nous nous sommes adressés à quelques-uns de ces derniers pour effectuer les tests cutanés.

a) *Protocole :*

Cette étude a donc porté sur 38 malades atteints de cancers bronchiques primitifs. Ces malades se répartissaient en 3 femmes et 35 hommes, dont la moyenne d'âge se situait aux environs de 61 ans (extrêmes 37-79). La moyenne d'âge des témoins étant de 65 ans.

L'on a choisi pour ce testing, d'une manière tout à fait arbitraire, différents allergènes à action immédiate, utilisés à des concentrations relativement élevées, à l'exemple de Wolfromm et Charpin qui ont fait une étude analogue chez des sujets sains non allergiques :

— Poussière au 1/5.000
— Plumes au 1/5.000
— Poils d'animaux au 1/25.000
— Graminées au 1/2.500
— Pollens au 1/2.500

Les intradermo-réactions ont été pratiquées à la face externe du bras. Nous avons considéré comme positives toutes les réactions papulo-œdémateuses de diamètres supérieurs à 5 mm, la lecture étant faite 10 à 15 mn après le testing.

b) *Résultats :*

◆ Les chiffres rapportés dans le diagramme 9 montrent à l'évidence un taux de réactions positives plus

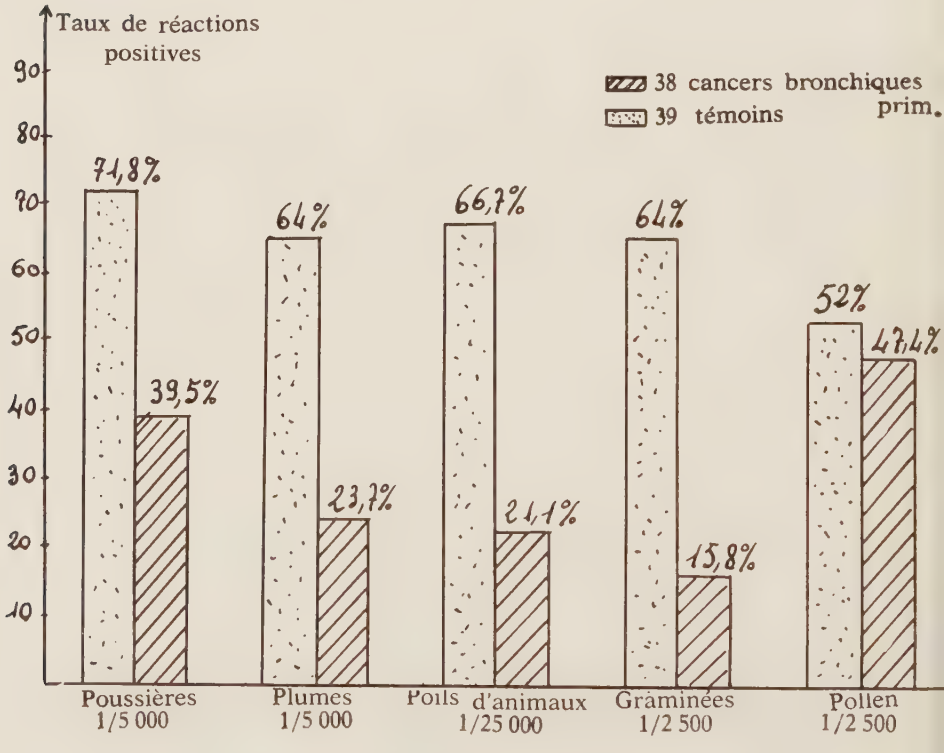


DIAGRAMME 9 :

Intradermo-réactions aux pneumallergènes.

élevé chez les témoins que chez les cancéreux, avec à peu près tous les allergènes. Seuls, les pollens n'entraînent pas de réponses significativement différentes chez les témoins et les cancéreux.

Le tableau 17 indique les pourcentages obtenus en faisant la moyenne globale des résultats enregistrés avec les différents pneumallergènes.

TABLEAU 17 :

Résultats moyens obtenus avec l'ensemble des pneumallergènes.

	Réactions positives	Réactions négatives
Cancéreux..	29.5 %	70,5 %
Témoins..	63,7 %	36,3 %

◆ *Etude évolutive de l'allergie aux pneumallergènes :*

L'évolution de l'allergie aux pneumallergènes a pu être suivie par des tests réitérés chez 21 malades.

Certains malades étaient négatifs à l'entrée dans le service et le sont restés pendant toute la durée de leur hospitalisation. Ces malades ne paraissaient pas atteints de formes de cancer plus avancées ou plus rapidement évolutives. Il faut toutefois noter que, d'une façon générale, ces malades étaient anergiques à tous les pneumallergènes à la fois.

Plus instructive devait être l'étude des cas dont l'allergie a varié pendant l'hospitalisation (Tabl. 18) :

TABLEAU 18 :

Modifications des réactions cutanées aux pneumallergènes chez 21 cancéreux.

	Pous.	Plumes	Poids de chat - chien	Graminées	Pollens
Réactions négativées. .	2/9	2/5	3/5	2/2	4/8
Réactions positivées. ..	3/12	4/16	6/16	2/19	4/13

L'étude de ces quelques cas isolés montre que l'anergie intéressait presque toujours deux pneumallergènes au moins et, dans quelques cas, on notait simultanément une anergie aux allergènes d'action retardée.

Mais, contrairement à ce que l'on aurait pu penser, il ne s'agissait pas de cancers rapidement évolutifs, bien au contraire, puisque 3 parmi ces 6 malades sont actuellement en vie.

Les mêmes constatations ont été faites pour des malades qui avaient des réactions négatives à plusieurs allergènes, lesquelles sont devenues positives à la fois à deux, voire même à 3 ou 4 pneumallergènes. Une fois encore, si l'on étudie séparément ces quelques cas, l'on ne note pas d'amélioration clinique ou radiologique particulière.

Enfin, l'étude de l'allergie cutanée aux pneumallergènes en fonction de la diffusion du cancer montre, sur 12 malades, une très forte proportion d'anergie puisque

9 d'entre eux ont une anergie globale aux 5 pneumallergènes étudiés, les 3 autres malades ayant une anergie partielle.

c) *Discussion et confrontation bibliographique :*

Avant d'interpréter ces résultats et de leur accorder quelque valeur, il convient de faire certaines remarques :

— nous avons été amenés à tester, dans certains cas, des malades âgés plus ou moins deshydratés, dans un état d'athrepsie plus ou moins important, et qui, par conséquent, pouvaient du fait même des conditions d'étude ne pas réagir de la même manière que des sujets à peau normale.

— nous avons choisi nos allergènes parmi les plus courants, mais il est possible, encore que peu vraisemblable, que certains de nos malades ne se soient peut-être jamais sensibilisés.

— nous avons utilisé des solutions à concentration élevée mais peut-être pas suffisamment pour avoir des réactions plus parlantes.

Ces réserves étant faites, les lots de témoins et de malades étant très comparables, et les conditions d'expérimentation ayant été identiques pour chaque lots, on peut accorder quand même un certain crédit aux résultats obtenus et, en particulier, au faible pourcentage de réactions positives enregistrées chez les cancéreux; ainsi, avons-nous enregistré 39,5 % de réactions positives à la poussière alors que Wolfromm et coll. avaient noté, il y a quelques années, que plus de 50 % de sujets pris au hasard réagissaient à des intradermoréactions de poussière au 1/500.

Mais, si cette tendance à l'anergie est indéniable, par contre, on ne trouve aucune corrélation entre la négativation des réactions cutanées d'une part, et la

durée de survie, le pronostic ou la tendance à la diffusion du cancer d'autre part.

Enfin, nos résultats paraissent en contradiction avec ceux de Mc Kee W.-D. et coll. (1967) qui, dans une étude de plus de 500 cas, concluent que « l'état cancéreux » ne modifie en rien l'aptitude des allergiques à fabriquer des anticorps.

2. — Etude de l'electrophorese sanguine et de l'analyse immunoloelectrophoretique (A.I.E.)

Les gammaglobulines sont le support des anticorps humoraux. Aussi bien, nous paraissait-il intéressant, pour l'appréciation de l'immunité humorale, d'étudier le taux de globulines immunitaires par l'électrophorèse et l'A.I.E.

L'immunoélectrophorèse sanguine est pratiquée au Centre de Transfusion Sanguine de Toulouse, selon une technique dérivée de la méthode de Grabar, utilisant comme milieu de diffusion l'agarose à pH 8,2.

a) *Etude du protéinogramme.*

L'on a pu soumettre à cet examen 80 cancéreux, l'électrophorèse étant réitérée dans 66 cas (tableau 19).

◆ Chez 36 malades (55,5 % des cas), la fraction gammaglobulinique a chuté en valeur absolue au cours de l'évolution de la maladie. Dans 18 cas, cette chute a été égale ou supérieure à 23 %.

◆ Chez 10 malades (12,2 % des cas), la quantité de gammaglobuline est restée sensiblement la même.

◆ Chez 20 malades, dont 9 recevaient des injections répétées de gammaglobulines thérapeutiques, nous avons observé une augmentation du taux des gammaglobulines.

Tableau 19 :

Electrophorèse au cours de 66 cancers bronchiques primitifs.

Variation du taux de gamma-globulines en valeur absolue	Nombre de cas	Pourcentages
Chute..	36 (dont 18 de plus de 25 %)	54.5 %
Augmentation..	20	33,3 %
Statu-quo..	10	12,2 %

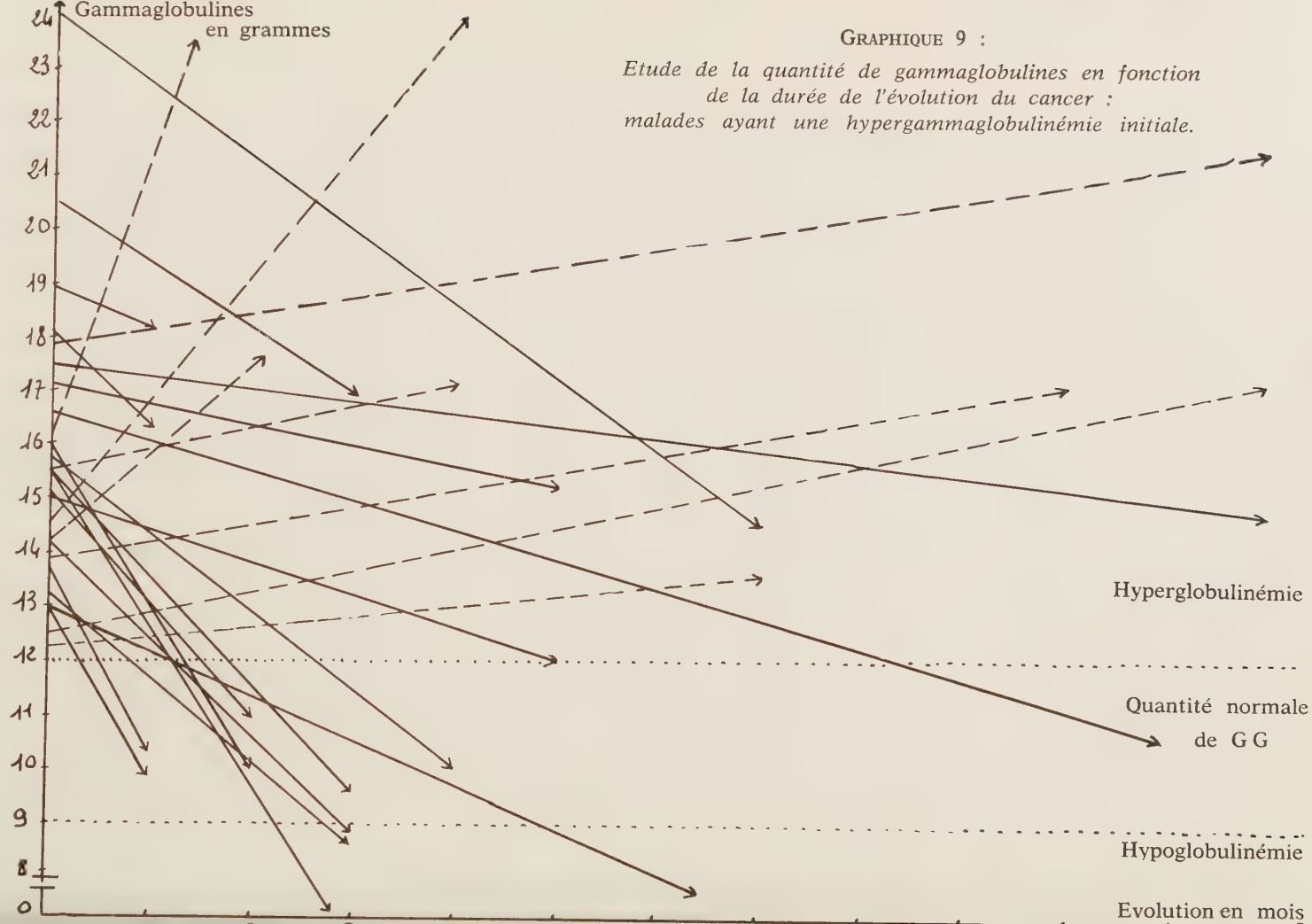
Les résultats montrent que 55,5 % des malades atteints de cancer bronchique primitif ont présenté une chute des globulines immunitaires, sous traitement caryolytique, la même proportion d'entre eux ayant été traité par polychimiothérapie lourde et chimiothérapie légère.

Par ailleurs, si l'on fixe la limite inférieure normale du taux de gammaglobuline à 9 grammes ‰, on constate (tableau 20 et graphiques 9, 10 et 11) :

Tableau 20 :

Etude des taux d'Ig
chez 66 cancéreux bronchiques primitifs.

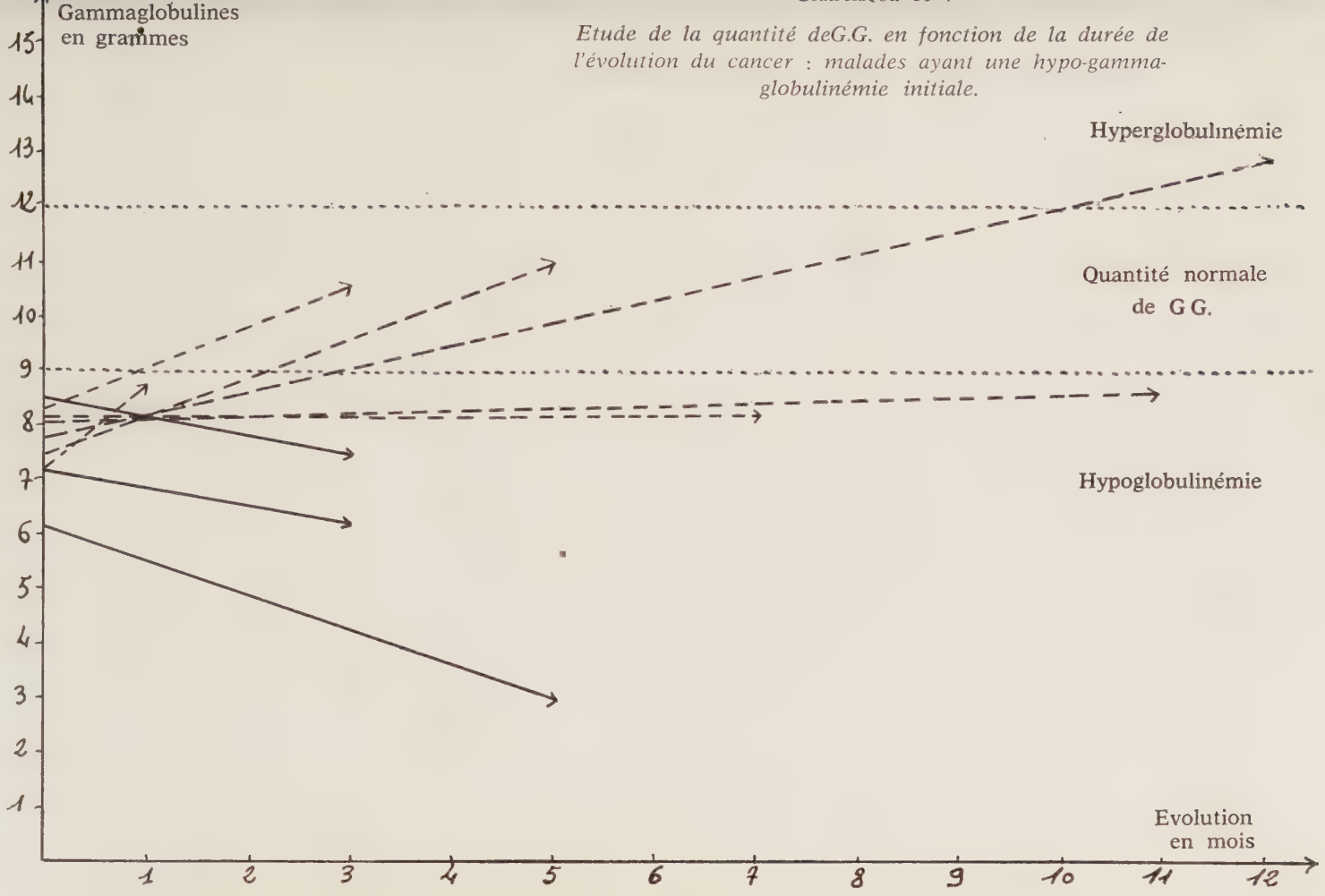
Taux d'Ig en gr ‰	Au début	Pendant l'évolution
< 9	9 cas	16 cas
9 — 12	19 cas	23 cas
> 12	38 cas	27 cas

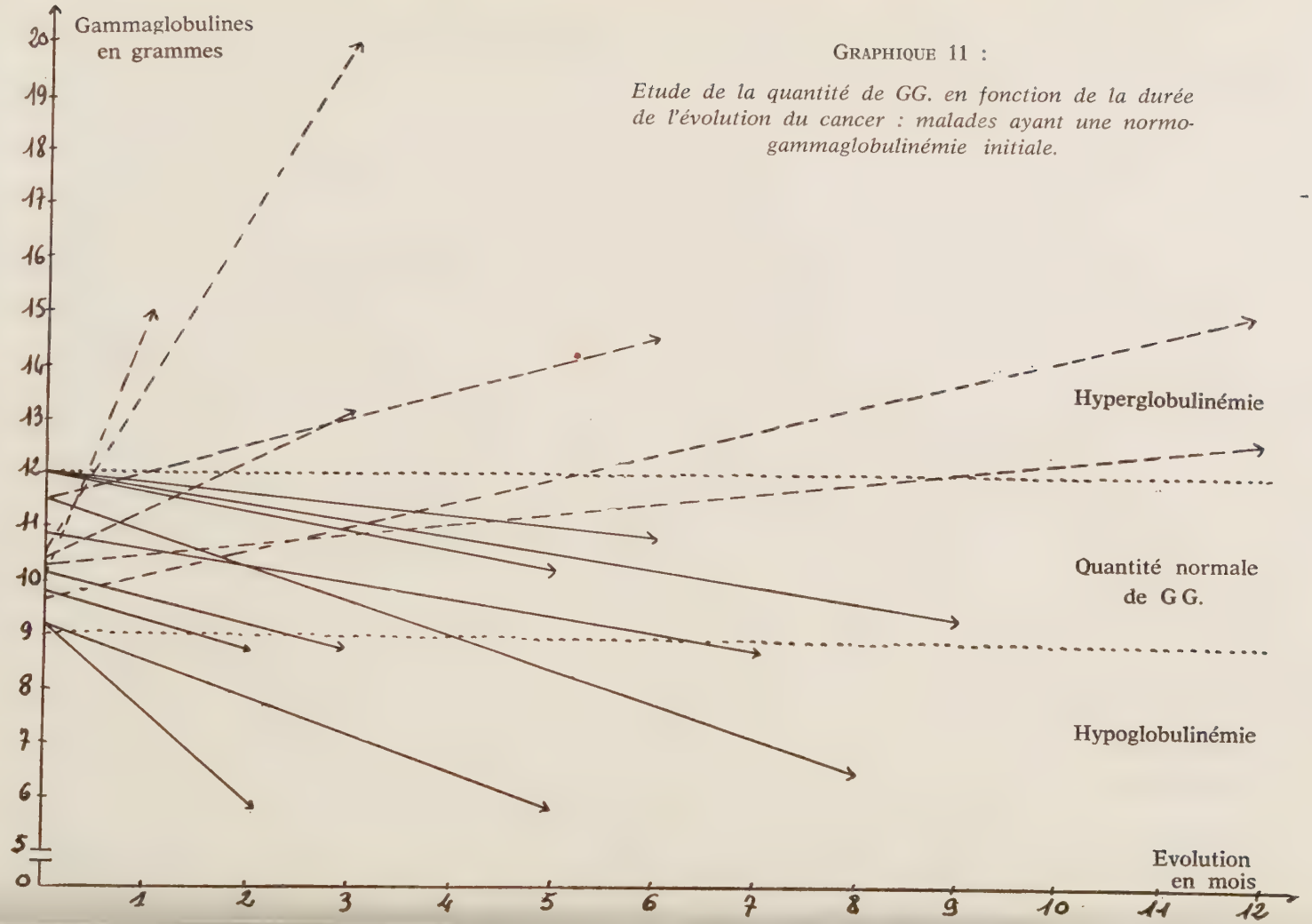


GRAPHIQUE 9 :

Etude de la quantité de gammaglobulines en fonction de la durée de l'évolution du cancer : malades ayant une hypergammaglobulinémie initiale.

Etude de la quantité deG.G. en fonction de la durée de l'évolution du cancer : malades ayant une hypo-gammaglobulinémie initiale.





GRAPHIQUE 11 :

Etude de la quantité de GG. en fonction de la durée de l'évolution du cancer : malades ayant une normo-gammaglobulinémie initiale.

— qu'en début de traitement, 9 malades présentent une hypogammaglobulinémie qui persistera pendant toute la durée de la maladie pour 6 d'entre eux, tandis que 3 autres remontent à des taux normaux.

— 11 malades qui étaient au début de l'hospitalisation normo ou hypergammaglobulinémiques sont devenus hypogammaglobulinémiques, ce qui donne au total 16 hypogammaglobulinémiques en cours d'évolution (Tableau 20 et graphiques 9, 10 et 11).

Enfin, l'on a analysé les répercussions que pouvaient avoir sur le protéinogramme la diffusion du cancer. Pour ce faire, nous avons calculé les quantités moyennes de gammaglobulines en grammes au cours des cancers bronchiques primitifs sans métastases, des cancers bronchiques primitifs avec métastases et des cancers pleuro-broncho-pulmonaires secondaires. Or, les résultats rapportés dans le diagramme 10 (p. 96) ne montrent aucune différence significative et l'on remarque en particulier que les chiffres obtenus sont tous situés au-dessus de la limite inférieure de normalité.

b) *Etude de l'immunoélectrophorèse.*

L'analyse immunoélectrophorétique (A.I.E.) a été entreprise chez 47 cancéreux bronchiques primitifs et à titre comparatif, au cours de 16 cancers pleuro-broncho-pulmonaires secondaires.

A. — *Résultats obtenus à l'entrée dans le service :*

* A.I.E. normale	35 cas
* Hypergammaglobulinémie de type réactionnel	10 cas
Hypogammaglobulinémie	2 cas

A noter que deux malades récemment hospitalisés dans le service et porteurs d'un cancer bronchique primitif, ont également présenté une hypogammaglobulinémie.

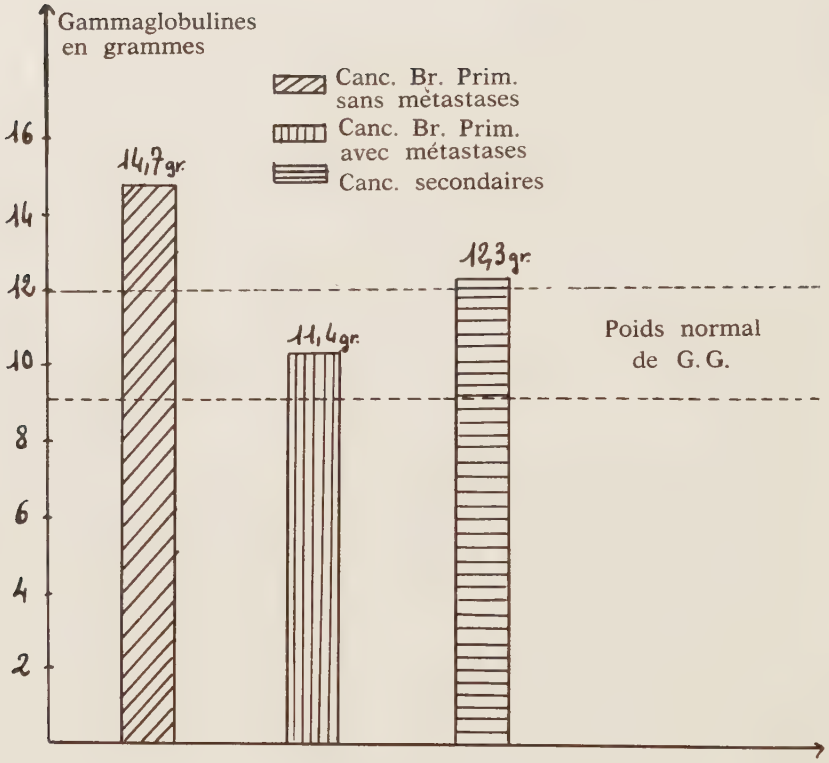


DIAGRAMME 10 :

Etude de la quantité moyenne de gammaglobulines en fonction de la diffusion du cancer.

B. — *Etude en fonction du type histologique* (Tableau 21) :

L'on voit que les 2 cas d'hypogammaglobulinémie s'observent au cours d'un anaplasique et d'un épidermoïde différencié. Par ailleurs, les résultats obtenus ne permettent aucune systématisation.

C. — *Résultats de l'A.I.E. en fonction de la diffusion :*

TABLEAU 21 :

Etude de l'A. I. E. en fonction du type histologique (47 cas)

	Epid. diff.	Epid. indif.	Ana. à pte c.	Ana. à gd cel	Ana. indét.	Autr. types
Quantité d'Ig normale.	15	6	2	4		8
Quantité d'Ig augmentée.. ..	5	2		2		1
Quantité d'Ig diminuée.	1				1	

— Parmi 32 cancers broncho-pulmonaires primitifs sans métastases, testés en cours d'évolution, nous enregistrons :

* 24 A.I.E. normales,
* 8 hypogammaglobulinémies.

— Parmi 15 cancers broncho-pulmonaires primitifs avec métastases, on note :

* 11 A.I.E. normales,
* 2 hypergammaglobulinémies de type réactionnel,
* 2 hypogammaglobulinémies.

La confrontation de ces chiffres montre que sur 10 malades hypogammaglobulinémiques, 8 ne sont pas porteurs de métastases, les 2 autres malades ont des métastases multiples.

* Enfin, dans un cas, le malade avait à l'entrée dans le service, une normoglobulinémie qui a évolué par la suite vers l'hypogammaglobulinémie ; or, ce patient a également été trouvé porteur de métastases.

En conclusion, il ne semble pas que l'hypogammaglobulinémie prédispose davantage à la diffusion métastatique.

c. — *Discussion et confrontation bibliographique :*

En théorie, nous devrions avoir, avec l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse, deux excellents moyens pour apprécier l'immunité de type humoral. En fait, ces examens pêchent certainement par défaut, car s'ils fournissent des renseignements quantitatifs précis, ils ne donnent probablement aucune idée sur la qualité des immunoglobulines présentes dans le sérum et il se peut que des malades, présentant apparemment une hypergammaglobulinémie, aient en réalité des Ig peu actives.

Ce que l'on peut toutefois retenir, en conclusion de cette étude, c'est la fréquence avec laquelle les *cancers bronchiques voient leur taux de gammaglobulines chuter en cours d'évolution.*

Sur le plan bibliographique, sans prétendre avoir procédé à une revue exhaustive de la question, il nous a semblé que ce problème avait peu suscité l'attention.

Un article faisant mention d'une telle étude a été publié par Brasory et coll. Les auteurs ont étudié les IgA et les IgM au cours de 21 cancers et concluent qu'il n'y avait pas d'altération notable des valeurs sériques des immunoglobulines A et M.

Un travail récemment entrepris dans ce sens par Bernadou A. et coll., au cours de la maladie de Hodgkin, n'a montré aucune différence significative entre les malades et les témoins.

IV. — RESULTATS SYNTHETIQUES

Toute cette étude a été essentiellement centrée sur l'appréciation de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale des cancéreux. Pour chaque type d'immunité,

nous avons soumis les malades à plusieurs tests. Il peut être intéressant de rechercher s'il existe chez un malade en particulier une évolution parallèle des différents paramètres étudiés.

1. — Correlation entre les differents tests explorant l'immunite cellulaire.

a) *Etude simultanée de l'allergie cutanée de type retardé et du T.T.B. en présence de P.H.A.*

— 21 malades ont pu subir simultanément ces deux examens. Parmi les malades ayant présenté des réactions cutanées négatives, 15 avaient également un taux de T.B. inférieur à la normale, alors que 3 avaient un taux de T.B. élevé ; à noter que 3 sujets, avec un taux de T.B. faible, avaient cependant conservé des réactions cutanées positives.

On voit donc que sur 21 cas, la corrélation est parfaite dans 15 cas, c'est-à-dire dans une proportion de 71,4 % des cas, ce qui est assez appréciable.

b) *Etude simultanée de l'allergie tuberculinique et du T.T.B. en présence de P.H.A.*

Cette étude a pu porter sur 24 malades. Dans 9 cas seulement, l'évolution de la cuti-réaction tuberculinique et du taux de T.B. s'est faite dans le même sens, soit 37,5 % des cas.

c) *Etude simultanée des résultats obtenus aux différents tests cutanés*

a. — Sur 29 malades explorés simultanément par le vaccin C C B et la tuberculine :

* Dans 17 cas, il y a corrélation des réactions cutanées, 13 malades étant totalement anergiques et 4 réagissant d'une manière positive aux deux tests.

* Dans 12 cas, on note des réactions cutanées positives à la tuberculine, et négatives au C C B ou inversement.

B. — Sur 33 malades testés simultanément à la tuberculine et aux moisissures, on note :

* Dans 20 cas, une corrélation parfaite et dans 13 cas des réactions différentes.

2. — Correlation entre les differents tests explorant l'immunite de type humoral.

La confrontation se fait ici entre les réactions cutanées aux pneumallergènes et les résultats de l'immunoélectrophorèse.

Sur 26 malades testés au point de vue cutané :

— 9 malades ayant des réactions positives présentaient une A.I.E. normale ou une hypergammaglobulinémie ; mais 17 malades aux réactions cutanées négatives n'en présentaient pas moins un tracé immunoélectrophorétique normal.

Donc, il ne semble pas, du moins au cours du cancer bronchique, qu'il y ait de liens étroits entre les réponses à ces deux modes d'exploration.

Cette étude synthétique confirme, s'il en était besoin, le crédit que l'on peut accorder à l'exploration de l'immunité de type cellulaire chez les cancéreux et les réserves qu'il faut apporter quant à l'étude de l'immunité de type humoral.

E. — CONCLUSION

L'état immunitaire de 83 patients atteints de cancer bronchique primitif a été exploré. Ces 83 malades se répartissaient en 77 hommes et 6 femmes dont la moyenne d'âge se situait à 62 ans.

L'hypersensibilité retardée a été étudiée au moyen de tests cutanés à différents allergènes (tuberculine, vaccin C C B, streptocoques BEL, protéus, anatoxine staphylococcique, candida albicans, trichophyton, épidermophyton), ainsi que par le test de transformation blastique des lymphocytes en présence de PHA.

L'immunité humorale a été étudiée à l'aide de tests cutanés aux pneumallergènes (poussière, plumes, poils d'animaux, graminées, mélange de pollens), ainsi que par électrophorèses et immunoélectrophorèses.

1. — En ce qui concerne l'etude de l'immunite de type cellulaire, l'index tuberculinique au moment de l'hospitalisation était de 55,5 % chez les malades contre 75 % dans une population de témoins d'âge comparable. En cours d'évolution, l'index tuberculinique est passé de 55,5 % à 41,1 % chez les cancéreux. L'étude de l'allergie microbienne fournit des résultats analogues, en particulier avec le C C B (29,4 % de réactions positives chez les cancéreux, contre 61,2 % chez les témoins), ainsi qu'avec l'anatoxine staphylococcique.

Ces chiffres ont été enfin corroborés par l'étude du test de transformation blastique des lymphocytes. Chez 23 cancéreux étudiés, l'on a obtenu des réponses très dispersées (25 % à 96 % de transformation blastique des lymphocytes avec une moyenne de 63,3 %), cette

dispersion étant statistiquement différente des réponses très groupées de 44 témoins de même âge (moyenne de T.T.B. : 87,3 %). L'étude évolutive du test de transformation blastique pendant la survie indique, dans 75 % des cas, une défaillance progressive de la réactivité lymphocytaire.

Les tests de transformation blastique en présence de tuberculine ont fourni constamment des réponses très faibles et non significativement différentes de celles de témoins de même âge.

2. — En ce qui concerne l'etude de l'immunite humorale, les résultats que nous obtenons sont, dans l'ensemble, moins nets surtout avec l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse. Cette dernière met en évidence 2 hypogammaglobulinémies sur 47 cas.

Les tests intradermiques à certains pneumallergènes objectivent toutefois des différences significatives entre malades et témoins. Ainsi, avec la poussière, l'on obtient 71,8 % de réactions positives chez les témoins contre 39,5 % chez les cancéreux, avec les graminées 64 % de réactions positives chez les témoins contre 15,8 % chez les cancéreux.

Si le fléchissement des fonctions immunitaires au cours des cancers bronchiques primitifs paraît maintenant solidement établi, la prudence reste de mise lorsqu'il s'agit de dire s'il est la cause ou la conséquence du développement du cancer. Cependant, la conjonction de certains éléments plaide en faveur du rôle joué à l'origine par la présence de la tumeur :

— certains patients, qui avaient des tests d'allergie retardée négatifs, pendant l'évolution de leur cancer se sont repositivés après exérèse chirurgicale de la tumeur.

— dans quelques cas, les taux de transformation blastique ont augmenté après exérèse.

— Silk Mark invoque à l'origine de ce phénomène, la présence dans le plasma des malades d'une substance qui inhiberait les fonctions immunitaires.

Sur le plan pratique, l'on a remarqué que, dans certains cas, la négativation des tests coïncidait avec une altération de l'état clinique et une aggravation des images radiologiques. Si ces moyens d'exploration ne possèdent pour l'instant aucune valeur diagnostique, on peut se demander s'ils ne possèdent pas une certaine valeur pronostique :

— en effet, la négativation de la cuti-réaction tuberculinique semble être un élément péjoratif quant à la durée de survie des malades.

— la même valeur pronostique peut être accordée au T.T.B. des lymphocytes.

Sur le plan thérapeutique enfin, si, en dehors des cas chirurgicaux, la chimiothérapie antimitotique reste la base du traitement d'attaque des cancers, il semble ressortir de ces faits que l'immunothérapie est un complément non négligeable. Dès lors, la surveillance par un bilan immunologique périodique des malades ne permettrait-elle pas de déterminer le moment opportun pour la mise en route d'une immunothérapie, et ne serait-elle pas un moyen utile d'évaluation du pronostic ?

Vu et permis d'imprimer

Toulouse, le 4 Juin 1970

Pr le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

Le Doyen,

J. MONNIER.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aisenberg. — Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin disease. *J. Clin. invest.* 41, 1964, 1962.

2. Astaldi (G.), Airo (R.), Santi (S.). Problémi di biologica delle cellule leucemiche stuadiati con la culture in vitro. *Min. Med.* 1965, 56, 1099.

3. Ashikawa (K.), Motoya (K.), Seleiguchi (M.) and Ishibashi (Y.). — Dép. of Surg. Institut of Med. Sci. Tokio Gann (Tokio), 1967, 58-6.

4. Berceau (St.). — Signification des modifications lymphocytaires dans les cultures de tissu de sujets porteurs de maladies malignes et immunoréactives. *Rev. roum. Med. int.*, 1958, 5, n° 5, 305-319.

5. Berenbaum (M.-C.). — Effects of carcinogenes on Immune Process. *Brit. Med. Bull.*, 20, 159 (1964).

6. Berenbaum (M.-C.). — Modes of action of immunosuppressive agents. *Proc. Roy. Med.* 60, 125, 8 fev. 67.

7. Bernadou (A.), Zittoun (R.), Blanc (C.-M.), Smadja (R.), Bousser (J.). — Epreuve d'hypersensibilité retardée au cours de la maladie de Hodgkin. *Ann Méd. Interne.* Mars 1970, 121, n° 3, 301-311.

8. Black (M.-M.) and Speer (F.-D.). — *Immunology of cancer. Inst. Abst. Surg.* 1959, 109, 105.

9. Black (S.), Humphrey (J.-H.) and Niven (J.-S.F.). — (1963) *Brit. Med. J.*, 1649.

10. Brasory (G.) et All. — Gamma A and Gamma M Immunoblobulines studied with the immunodifusion methods in patients with malignant tumors ; there behavior during radiothérapie. *Minerva med.* 57, 2757-60, 25 Aug. 66.

11. Burch (P.-R.-J.) and Burwel (R.-G.). — Immunity reactions to cancer. *Brit. Med. J.* 5379, 373, 8 Fev. 1964.

12. Burnet (F.-M.). — Immunological aspects of malignant disease. *Lancet* 1, 1171, 4, 3 juin 1967.

13 Burtin (P.) et all. — Auto-anticorps chez les cancéreux. *Press. Med.* 73, 2599, 603, 30 oct. 65.

14. Burtin (P.). — Données actuelles sur les immunoglobulines. *Rev. Française d'Allergie,* 1969, n° 4, 211.

15. Caso (L.-V.). — The reaction of the immune reaction to cancer. *Can. Res.* 9, 47, 141, 1965.

16. Cavallero (P.), Sartoris (S.), Vergnane (F.), Pegoraro (L.), Fazio (M.). — Anergie lymphocytaire à la P.H.A. dans la maladie de Hodgkin. *Press. Méd.* 1966, 1, 11.

17 Cjajkowski (N.-P.), Rosenblatt (M.), Wolf (P.-L.), Vaquez (J.). — A new method of active immunisation to autologous human tumor tissue. *Lancet* 2, 905-909, 28 oct. 1967.

18. Coulson (A.-S.), Chalmers (D.-G.). — Effect of P.H.A. on leucocytes. *Lancet* 1964, 2, 819.

19. Coury (Ch.) et Wiriot (M.). — La sensibilité à la tuberculine chez les sujets tuberculeux et non tuberculeux de plus de 50 ans. *Poumon,* 1961, 17, 743.

20. Dizon (M.-D.), Quirino (S.), Chester (M.), Southam (M.-D.). — Abnormal cellular responses to skin abrasion in cancer patients. *Cancer,* 16, 1963, 1288.

21. Elves (M.-W.), Roath (S.), Israel (M.-C.G.). — The response of lymphocytes to antigene challenger in vitro. *Lancet,* 1963, 1, 806.

22. Everson (T.-C.) Spontaneous regression of cancer. *Annè New York Aca. Sci.* 1964, 121, 721.

23. Fairley (G.-H) and Matthias (J.-Q.). — *Brit. Med. J.* 2, 433.

24. Fischer (R.). — Immunité et vaccination anticancéreuse expérimentale et chez l'homme. *Méd. et Hyg. An.* 18, 459, 228, 30 mars 1960.

25. Kerby (G.-R.). — Corrélation of tuberculin skin reaction with in vitro lymphocyte transformation. *Ann. Rev. of Resp. disease.* Vol. 97, 1968, 904.

26. Gernez-Rieux (Ch.), Tacquet (A.), Gervois (M.), Voisin (C.), Macquet (V.). — Valeur théorique et pratique des réactions cutanées tuberculiniques dans le dépistage et au cours de l'infection tuberculeuse. XVIII[e] Congrès national de la tuberculose. Alger, avril 1961.

27. Gimel (M.). — Contribution à l'étude des protéines du sérum des cancéreux par l'électrophorèse. *Thèse,* Paris, 1956, n° 557, 86 pages.

28. Goldstein (G.). — Host resistance to cancer. *Aust. New-Zeal. J. Surg.* 36, 238, 42, Feb. 67.

29. Good (R.-A.), Kelly (W.-D.), Rotslen (J.) and Varco (R.-L.). — Immunological Deficiency diseases. *Prog. Allerg.* 6, 187.

30. Good (R.-A.), Gabrielsen (A.-E.). — The problem of immunological deficiency. *J. Lancet,* 82, 57-61, Feb. 62

31. Grace (J.-T. Jr). — Clinical aspects of immunity in untreated cancer. *Ann. NY. Acad. Sci.,* 114, 736-46, 2 Av. 64.

32. Graham (J.-B.) ey Graham (R.-M.). — Antibodies elicited by cancer in patients. *Cancer,* 8, 409.

33. Graham (J.-B.) et Graham (R.-M.). — *Surg. Gynec. Obstet.* 1964, 118, 1217.

34. Gross (U.). — Immunological defect in aged population and its relationship to cancer. *Cancer,* 1965, 18, 201.

35. Guiditti (M.) — 15 années d'expérience clinique d'un traitement antinéoplasique de type immunitaire. *Sem. des Hôp. Ann.,* 44, 7, 468, 8 fév. 1968.

36. Halpern (B.-N.), Biozzi (G.), Stiffel (C.), Mouton (D.). — Recherche sur le mécanisme de l'immunité non spécifique produite par les mycobactéries. *Rev. Franç. Etud. clin. biol.* 1960, 5, 876.

37. Halpern (B.-N.), Biozzi (G.), Stiffel (C.), Mouton (D.). — Effets de la stimulation du S R E par l'inoculation du B.C.G. sur le développement de l'épithélioma atypique T 8 de Guerin. *C.R. Biol.,* 1959, 153, 919.

38. Halpern (B.-N.). — Le lymphocyte. — Enseignement d'allergie. Marseille, 1969.

39. Halpern (B.-N.), Ky (N.-T.), Amache (N.), Lagrue iC.), Hazard (J.). — Diagnostic de l'allergie médicamenteuse in vitro par l'utilisation du TTL. *Press. Méd.*, 1967, 75, 10, 461, 65.

40. Harry (S.), Goldsmith (M.-D.), Lewin (A.-G.), Chester, Southam (M.). — A study of cellular responses in cancer patients by qualitative and quantitative rebuck tests. *Surg. Forum.* 1965, 16, 102.

41. Hattler (B.-G.) et Amos (D.-B.). — Réactions obtenues avec des lymphocytes transférés chez des porteurs de cancer avancé. *J .Nation. Cancer Inst.*, 1965, 35, 927-935.

42. Hersh (E.-M.), Carbone (P.-P.), Wong (V.-G.), Freireich (E.-J.). — Inhibition of the primary immune response in man by antimetabolites. *Cancer res.* 1965, 25, 997.

43. Hersh (E.-M.), Oppenheim (J.-J.). — Inhibition of in vitro lymphocyte transformation during chemothérapie in man. *Cancer res.*, 1967, 27, 98.

44. Hirshhorn (K), Schreibman (R.-R.), Bach (F.), Siltzbach (L.-E.). — In vitro studies of lymphocytes from patients with sarcoïdosises and lymphoproliferatives diseases. *Lancet* 1964, 2, 842.

45. Hugues (L.-E.), Lytton (B.). — Antigenic properties of human tumors : delayed cutaneous hypersensitivity reactions. *Br. Med. Jour*, 25 Janvier 1964, 209.

46. Hugues (L.-E.), Mackay (W.-D.). — Suppression of the tuberculine response in malignant diseases. *Brit. Med. J.*, 1965, 2, 1346.

47. Hugues (L.-E.), Mackay (W.-D.), Lytton (B.). — Immunological concepts in malignant diseases. *The Med. J. of Aust.*, 30 avr. 66, n° 19, 741.

48. *Horizon Méd. An.* 15, 143, 9-14 juin 1967. — Espoir, danger, limite des traitements immunologiques des cancers.

49. Howard and Michie. — Transplantation and immunity in modern trends in immunology. *Butterworth*, London, 226.

50. Immunité et traitement du cancer. — *Méd. Hyg. Ann.*, XXII, 653, 734, 9-9-64.

51. Inooka (S.). — Relation between tumor growth and host resistance. Tuberc. lepr. *Cancer*, 1965, 12, 240.

52. Israel (L.), Mannoni (P.), Delobel (J.), Mawas (Cl.), Gross (B.), Gineste (J.), Sors (Ch.). — Note sur les résultats des intradermo-réactions de lymphocytes viables homologues et hétérologues chez les receveurs cancéreux et des témoins. *Path. Biol.* 1967, vol. 15, n° 11-12/13-14, 603.

53. Israel (L.), Sors (Ch.), Bernard (E.). — La polychimiothérapie prolongée des cancers broncho-pulmonaires inopérables. *Sem. des Hôp.*, 1966, 29, 1825.

54. Israel (L.), Mannoni (P.), Gineste (J.), Kriegel (A.), Delobel (J.), Sors (Ch.). — L'immunothérapie des cancers avancés. Modalités pratiques et résultat à court terme. *Sem. Hôp.* Paris 1966, 29-6, 1822.

55. Israel (L.), Mawas (C.), Bouvrain (A.) et Sors (C.). — Les réactions cutanées à la tuberculine des cancéreux. Intérêt pronostique. *B.M. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1967, 118, n° 5, 469-476.

56. Israel (L.), Mawas (C.), Bouvrain (A.), Mannoni (P.), Sors (Ch.). — Etude de l'hypersensibilité retardée à la tuberculine chez 130 cancéreux adultes. Effet du B.C.G.. *Path. Biol.*, 1967, vol. 15, n° 11-12/13-14, 597-601.

57. Israel (L.). — Cancer à petites cellules du poumon. Données récentes. *Presse Méd.*, 1968, 76, 17.

58. Israel (L.), Bouvrain (A.), Gross (B.), Decam (J.), Mugica (J.). — Contribution à l'étude des phénomènes d'immunité cellulaire chez les cancéreux pulmonaires avant traitement palliatif ou chirurgical. *Poumon et Cœur*, n° 3, 1968, 339.

59. Ishizaka (K.), Ishizaka (T). Hornbrook (M.-M.). — Physico-chémical properties of human reaginic antibodies. IV Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity *J. Immunologique*, 1966, 97, 75-85.

60. Ishizaka (K.), Ishizaka (T.), Hornbrook (M.-M.). — Physico-chémical properties of human reaginic antibodies. V Correlation of reaginic activity with Gamma Eglobulin antibody. *J. Immuno.* 1966, 97, 840-853.

61. Jousset (A.). — Valeur diagnostique des cuti-réactions à la tuberculine chez l'adulte. *Bult. et Mémoire soc. Méd. Hôp. Paris*, 1926, 50, 837.

62. Johnston (R.-N.), Ritchic (R.-T.) and Murray (I.H.F.). — (1963) *Ibid*, 2, 720.

63. Karnosfky. — Symposium on immunossupression drugs late effects on immunosuppression anticancer drugs. *Da Fed Prosc*, 26, 925, 33, may-june 67.

64. Kelly (W.-D.), Good (R.-A.), Varco (R.-L.). — Anergy and skin. Homocraft survival in Hodgkins disease. *Surg., Gynec.,Obst.*, 107, 565.

65. Kerby (G.-R.). — Correlation of tuberculine skin reaction with in vitro lymphocytes transformation. *Amer. Revue resp. Dis.* 97, 904, 8 may 68.

66. Klein (G.). — Recent trends in tumor immunology. *Israël J. Med. sci.*, 2, 135, 42, mar.-apr. 66.

67. Kochman (S.), Charriere (J.), Doco (J.-M.), Dubois de Montreynaud. — Intérêt du TTL dans le diagnostic de l'HSR et l'intolérance médicamenteuse (682 cas). *Presse médicale*, 6 déc. 69, 1944.

68. La Barre. — Immunoprophylaxie du cancer expérimental provoqué. *Bruxelles méd. Ann.* 44, 14, 394, 5 avril 1964.

69. Lamb (D.) et coll. — Etude comparative de l'incidence d'anergie chez le porteur de cancer, de leucémie, de maladie de Hodgkin et d'autres lymphomes. *J. Imm.*, 1962, 89, 555.

70. Levin (A.-G.), Miller (D.-G.) et Southam (C.-M.). — Les tests de transfert de lymphocytes chez les cancéreux et les sujets sains. *Cancer*, sept. 1968, 22, n° 3, 500-506.

71. Levin (A.-G.), Mac Donough (Ef. Jr), Miller (D.-G.) et Southam (C.-M.). — Delayed hypersensitivity response to DNFB in sick and healthy person *Annal N.Y. Acad. sci.*, 1964, 120, 400.

72. Logan (J.). — (1953) *N.Z. med. J.* 52, 400.

73. Ludwig Gross (M.-D.). — Immunological defect in aged population and its relationship to cancer.

74. Mac Carty (W.-H.), El Rifi (K.) et Cole (W.-H.). — Substance in sera influencing growth of sarcoma in mice. *Arch. Surg.* 1966, 93, 967, 187-966.

75. Mac Kee (W.-D.), M.D., Charles A, M.D., Michael Perlman. — A double-blind study of the comparative incidence of malignancy and allergy. *J. Allergie* 39, 294, 3, 1, may 1967.

76. Mathe (G.), Schwarzenberg et J.-L. Amiel. — Approche immunologique du traitement des leucémies. Leur résultat chez l'homme. *Nouvel. Rev. Franç. Hémato.*, tome 7, 1967, n° 5, 721.

77 Mathe (G.). — Immunes reactions (spontaneous or due to therapeutic armes) and the developpements of cancer. General review. *Europ. J .cancer*, 1, 1-14, june 65.

78. Melvin (J.), Krant, Gisbert, Manskoff, Cynthias (S.) et coll. — Immulologic alterations in bronchogenes cancer sequential study. *Cancer* 1968, 21, 623 crac.

79. Merklen (F.-P.) et Berthaux (P.). — Immunologie générale et immunologie médicale. *Ed. Heures de France.*

80. Meyer (G.) et coll. — Immunologic of bronchial secretion in cancer of secretions in cancer of the lung. *C.R. soc. Biol. Paris*, 160 : 590 - 3 - 1966, 190026.

81. Migueres (J.), Jover (A.), Levy (A.). — Incidence de la chimitothérapie antimitotique des cancers broncho-pulmonaires inopérables sur les processus immunitaires. *Pou. et Cœur*, n° 3, 1968, p. 351.

82. Muller-Berat (C.-N.) et Moulias (R.). — Cancer et immunité. *Immex*, Nov. 1966, 931.

83. Nairn (R.-C.) et Coll. — Immunological difference between normal and malignant cells. *Brit. med. J.*, 5209, 1335-1340, 5 nov. 1960, 186029.

84. Nelson (H.-S.). — Delayed hypersensibility in cancer patient : cutanéous and in vitro lymphocyte response to specific antigens. *J. Nat. Cancer Inst.*, 42, 1969, p. 765-770.

85 Old (L.-J.). — The role of reticulo-endothelial system in the host resistance to héoplasia. *Cancer Res.* 1961, 21, 1281.

86. Parker (F. Jr.), Jackson (H. Jr), Fitzhugh (G.) and Spis (T.-D.). — 1932, *J. Immunol.* 22, 277.

87. Passaleva (A.), Rici (M.), Ricca (M.), Urcivolo (O.). — Studi sul comportamento di culture linfocitarié di soggeti néoplastici sotto stimolo fitoémoagglutinici. *Follia Allerg.* 1966, 13, 7.

88. Pasteur-Valery-Radot, R. Wolfromm, J. Charpin, B.-N. Halpern. — Maladies allergiques. *Ed. Flammarion.*

89. Pearmain (G.), Lycette (R.-L.), Fitzgerald (P.-H.). — Tuberculin induced mitosis in péripheral blood leucocytes. *Lancet* 1963, 1, 637

90 Perez Cuadrado (D.-S.)..— Blastogénesis y cancer humano. Depression del indice blastogénico en los infermos cancerosos. *Rev. Clin. Espa.* 1966, 103, n° 1, 14.

91. Perez Cuadrado, Haberman (S.). — Antigènes moléculaires cancéreux. Etude immuno-histo-chimique. *Sem. des Hôp.* vol. 13, 3 : 212, pest. 65.

92. Pepys. — *Guy's Hosp. Rep.*, 1963, 112, 419.

93. Pisciotta et coll. — The mitogenic effect of PHA at different age periods. *Nature,* 1967, 215, 193.

94. Ponti (G.-B.). — Modificazioni del processo di blastizzazione dei leucociti umani dopo soumisis trazione di antimetabolite in vitro e in vivo. *Haemat. Latina* 1966, 9, n° 3, 221.

95. Ravina (A.). — Defense naturelle de l'organisme humain contre le cancer. *Prese Méd.*, 72, 2585, 1964.

96. Réactions d'immunité contre le cancer. *Brit. Med. J.*, 4, Jan. 64.

97 Renaud (M.). — Cuti-réaction à la tuberculine chez les cancéreux. *Bull. et Mémoires Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1926, 50, 1441.

98. Ritter (F.). — Recherches électrophorétiques sur l'étude des protides tissulaires chez les malades cancéreux et non cancéreux. *Münch. Méd. Wschr,* 25 juillet 1958, 100, n° 30, 1113-1115.

99. Robinson (E.), Hurvitz (D.). — In vitro studies of lymphocytes from cancer patients. *Israël J. Med. Scienti.* 1966, 2, n° 1, 80.

100. Robinson (E.). — Antigen loss in lymphocyts from cancer patients. *Lancet* 1965, 1, 825.

101. Robinson (E.) and Hochman (A.). — Decp. of ancol. Rothshild Hadassah. Univ. Hosp. Jerusalem. *J. Nat. Cancer Inst.* 1966, 36, 5.

102. Rose (S.). — Cliniq. Exp. Immunologique Melbourne. 1967, 2/2, 361-373.

103. Saumon (G.), Dermenghem (F.), Saint-Paul (M.), Sors (Ch.) et Decroix (G.). — Etude de la culture de lymphocytes au cours des cancers broncho-pulmonaires. *Press. Méd.*, 21 sept. 68, n° 34, 1967.

104. Scarabelli (L.) and Colombo. — An aspect of cancer immunology disappearance of the responsiveness to tuberculine. *P. ist. di Clin. chirg. gen. e ter. chir. Univer. di Pavia chirurgia,* Milano 1967, 22/2.

105. Schier et coll. — Cutaneous anergy. and Hodgkin's disease. *N. England J.M.,* 1954, 250-353.

106. Schlitter (H.-E.). — Existe-t-il une allergie à l'égard du tissu tumoral malin et que peut-elle signifier pour l'état de défense de l'organisme vis-à-vis de la maladie cancéreuse. *Strahlentherapie,* fév. 1961, 114, n° 2, 224.

107. Sedallian (J.-P.) et al. — Cancer and immunology. *Lyon Méd.,* 214, 347, 61, 12 sept. 65.

108. Silk Mark. — Effect of plasma from patients with carcinoma in vitro lymphocyte transformation. *Cancer Res.,* 1967, 12, n° 4, 2088.

109. Solowey (A.-C.), Rapaport (F.-T.). — Immunologic responses in cancer patients. *Surg. Gyn. obst.,* 1965, 121, 756, 187647.

110. Southam. — Homotransplantation of human cells lines. *Bull. N. Y. Acad. Sci.,* 34, 416-423, 1958.

111. Southam and Moore. — Induced immunity to cancer cell homographs in man. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 73, 635-651, 1958.

112. Uhr (J.-W.), Salvin (S.-B.) and Pappenheimer (A.M. — J. Exp. Med. 1957, 105, 11.

113. Villasor (R.-P.), Phillippe (J.). — The Clinical use of B.C.G. vaccine in stimulating Host Resistance to cancer. *Med. Ass.* 1965, 41/9.

114. Wolf et coll. — Immunisation against humain tumours. *Lancet*, 1253, 4-9 déc. 67.

115. Woodruff (M.-F.A.). — Immunological aspect of cancer. *Lancet* 1964, 27354, 265, 186032.

116. Woodruff (M.-F.-A.), Nolan (B.). — Cancer, traitement immunologique. *Méd. et Hyg. Ann.*, 21, 612, 880, 16 oct. 1963.

Toulouse - Imprimerie « La Typo-Lino »,